

Dopamin- und Oxytocin-Wechselwirkungen, die dem Verhalten zugrunde liegen: Mögliche Beiträge zu Verhaltensstörungen

Tracey A. Baskerville, Alison J. Douglas

Erstveröffentlichung: 06 Mai 2010

<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00154.x>

Abstrakt

Dopamin ist ein wichtiger Neuromodulator, der weitreichende Auswirkungen auf die Funktion des Zentralnervensystems (ZNS) ausübt. Eine Störung der dopaminergen Neurotransmission kann tiefgreifende Auswirkungen auf Stimmung und Verhalten haben und ist daher bekannt, dass sie an verschiedenen neuropsychiatrischen Verhaltensstörungen wie Autismus und Depression beteiligt ist. Die anschließenden Auswirkungen auf andere neuronale Schaltkreise aufgrund einer dysregulierten Dopaminfunktion sind noch nicht vollständig erforscht. Aufgrund der ausgeprägten sozialen Defizite, die bei psychiatrischen Patienten beobachtet werden, kristallisiert sich das Neuropeptid Oxytocin als ein besonderes neuronales Substrat heraus, das durch die veränderten Dopaminspiegel beeinflusst werden kann, die neuropathologisch bedingten Verhaltensstörungen dienen. Oxytocin spielt eine wesentliche Rolle bei der sozialen Bindung, der Zugehörigkeit und dem Sexualverhalten. In jüngerer Zeit hat sich herausgestellt, dass bei einigen Patienten mit Dopamin-abhängigen Störungen Störungen des peripheren und zentralen Oxytocinspiegels festgestellt wurden. Daher wird angenommen, dass Oxytocin ein wichtiges neuronales Substrat ist, das mit dem zentralen Dopaminsystem interagiert. Zusätzlich zur psychosozialen Verbesserung wurde Oxytocin kürzlich mit der Vermittlung von mesolimbischen Dopaminwegen während der Drogenabhängigkeit und des Entzugs in Verbindung gebracht. Diese bidirektionale Rolle von Dopamin wurde auch mit einigen Komponenten des Sexualverhaltens in Verbindung gebracht. In dieser Übersichtsarbeit wird die Evidenz für die Existenz einer positiven Wechselwirkung zwischen Dopamin und Oxytocin in sozialen Verhaltensparadigmen und damit verbundenen Störungen wie sexueller Dysfunktion, Autismus, Sucht, Anorexie/Bulimie und Depression diskutiert. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass, obwohl weitere strenge Tests durchgeführt werden müssen, um einen Dopamin/Oxytocin-Zusammenhang bei menschlichen Erkrankungen herzustellen, Tiermodelle auf die Existenz breiter und integrierter Gehirnschaltkreise hindeuten scheinen, in denen Dopamin- und Oxytocin-Wechselwirkungen zumindest teilweise sozio-affiliatives Verhalten vermitteln. Eine tiefgreifende Störung dieser Signalwege ist wahrscheinlich die Grundlage für damit verbundene Verhaltensstörungen. Zentrale Oxytocin-Signalwege können als potenzielles therapeutisches Ziel dienen, um die Stimmung und das sozio-affiliative Verhalten bei Patienten mit tiefgreifenden sozialen Defiziten und/oder Drogenabhängigkeit zu verbessern.

Einleitung

Die neurobiologischen und neurochemischen Mechanismen, die der Ursache von weit verbreiteten psychiatrischen Verhaltensstörungen wie Autismus beim Menschen zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Zusätzlich zu den beitragenden Faktoren, einschließlich der genetischen Veranlagung und des psychosozialen Umfelds, beeinflusst eine Störung der wichtigsten Neurotransmitterwege des Zentralnervensystems (ZNS) den Beginn psychiatrischer Störungen bei Patienten erheblich. Derzeitige therapeutische Interventionen sind pharmakologische Wirkstoffe, die Symptome lindern oder das Ungleichgewicht der Neurotransmitter im Gehirn beheben (oft in Verbindung mit psychotherapeutischen Ansätzen wie der kognitiven Verhaltenstherapie). Von den vielen zentralen Neurotransmittern, von denen angenommen wird, dass sie an ZNS-Verhaltensstörungen beteiligt sind, hat das Monoamin Dopamin aufgrund seiner ausgedehnten Innervation des Gehirns, seiner weit verbreiteten Rezeptorverteilung und seiner anschließenden Rolle

in einem breiten Spektrum zentraler Funktionen und Verhaltensweisen wie Kognition, Emotionen, Wahrnehmung, Motivation, Belohnung und Schlaf sowie peripheren Aktionen auf das Herz-Kreislauf- und Nierensystem viel Aufmerksamkeit erhalten. Störungen in zentralen dopaminergen Bahnen sind bekannte pathologische Mechanismen, die zu schweren psychiatrischen Erkrankungen wie Parkinson und Schizophrenie beitragen. Es wird jedoch angenommen, dass solche dopaminergen Störungen auch verschiedenen Verhaltensstörungen zugrunde liegen, darunter soziale Angstzustände, schwere depressive Störungen und zwanghaftes Verhalten. Hier wollen wir einen Überblick über die Rolle von Dopamin bei ausgewählten Verhaltensweisen und damit verbundenen Störungen geben. Obwohl eine Rolle von Dopamin bei einigen Verhaltensweisen wie sexueller Dysfunktion sehr wahrscheinlich ist, müssen seine Auswirkungen und die Neuroschaltkreise, die es verwendet, für andere noch vollständig geklärt werden. Das Neuropeptid Oxytocin ist jedoch ein zentraler Mediator, der aufgrund seiner weitreichenden Auswirkungen auf die ZNS-Funktion auf großes Forschungsinteresse stößt.

Oxytocin spielt eine klassische Rolle in der endokrinen Regulation, wo es als wichtiger Mediator bei der Geburt und dem Milchauswurfreflex während der Laktation fungiert. Abgesehen von seiner Beteiligung an der endokrinen Funktion fungiert Oxytocin im Gehirn als Schlüsselsubstrat für eine Reihe von sozialen Verhaltensweisen (einschließlich sozialer Bindungen, elterlichem Verhalten und Sexualverhalten sowie nicht-sozialen Verhaltensweisen wie Stress, Angst und Aggression). Die einflussreiche Rolle von Oxytocin bei der Vermittlung von sozialem Verhalten beruht auf seinen weit verbreiteten Projektionen und seiner Rezeptorverteilung, deren Muster die Verhaltensqualität bestimmen. Es ist bekannt, dass neurologische Verhaltensstörungen, die durch tiefgreifende Störungen wichtiger dopaminergener Signalwege im Gehirn verursacht werden, das prosoziale Verhalten bei Säugetieren negativ beeinflussen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Oxytocin möglicherweise an mehreren Dopamin-abhängigen Verhaltensstörungen wie Angstzuständen und Autismus beteiligt ist und sich als solches als potenzielles therapeutisches Ziel bei der Behandlung dieser Krankheiten herausstellt.

Während der Zusammenhang zwischen zentralem Dopamin und Oxytocin in einigen präklinischen Studien zur Untersuchung des Sexual- und Sozialverhaltens offensichtlich ist, sind Hinweise auf neuronale Überschneidungen zwischen diesen beiden Systemen unter pathophysiologischen Bedingungen unzureichend erforscht. Diese Übersichtsarbeit konzentriert sich auf die Ergebnisse präklinischer und klinischer (soweit möglich) Studien, die versucht haben, einen dopaminerg-oxytocinergen Zusammenhang zu beschreiben und mögliche Behandlungsoptionen bei den folgenden Verhaltensstörungen aufzuzeigen: sexuelle Dysfunktion, Autismus, Sucht, Depression und Anorexie/Bulimie. Zunächst werden wir Dopamin- und Oxytocin-Quellen und -Ziele und ihre Rolle bei ausgewählten Verhaltensweisen skizzieren. Dadurch werden mögliche beteiligte Hirnregionen und relevante Interaktionsmodi geklärt. Wir werden dann die Dopamin-Oxytocin-Wechselwirkung in sexueller Funktion und Dysfunktion erklären, bevor wir ihre Wechselwirkung und Rolle bei potenziellen Funktionsstörungen in anderen ausgewählten sozialen und nicht-sozialen Kontexten analysieren.

Dopamin

Dopaminsynthese und -verteilung

Dopamin ist ein immens wichtiger zentraler Neurotransmitter, der weit verbreitete Projektionen und Funktionen im gesamten ZNS hat. Die Dopaminsynthese ist eine zweistufige Reaktion und beinhaltet die Bildung von L-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) aus L-TYROSIN über Tyrosinhydroxylase. L-DOPA wird dann durch DOPA-Decarboxylase in Dopamin umgewandelt. Dopamin wird dann über die Enzyme Monoaminoxidase (MAO) bzw. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) enzymatisch in 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) und 3-Methoxytyramin (3-MT) umgewandelt. Schließlich werden DOPA und 3-MT durch COMT bzw. MAO weiter abgebaut, um die inaktive Homovanillinsäure (HVA) zu erhalten

Dopamin-Freisetzung

Dopamin spielt eine Schlüsselrolle bei einer Reihe von neurochemischen und neurohormonellen Funktionen, darunter Kognition, Sexualverhalten, Milchproduktion, Erregung, Belohnung, Koordination und Beweglichkeit. Dopaminerge neuronale Zellkörper, die ihren Ursprung in der Substantia nigra (SN), dem Hypothalamus, dem ventralen tegmental Areal (VTA), dem Nucleus arcuatus und der Zona incerta haben, projizieren auf verschiedene Gehirnstrukturen und umfassen sechs Hauptbahnen, die in zusammengefasst sind, und ihre Funktionen in . Die nigrostriatale Bahn hat ihren Ursprung in der SN und projiziert in das Striatum, wo sie die Initiierung und Bewegung der Muskeln über den präfrontalen Kortex steuert. Mesolimbische Signalweg-Zellkörper befinden sich in der VTA und enden in verschiedenen limbischen Regionen wie dem Nucleus accumbens (NA) und der Amygdala, wo sie an Belohnungs-, Begehrens- und Verstärkungsverhalten beteiligt sind. Mesokortikale Dopaminfasern stammen aus derselben Region, projizieren aber in den Kortex, wo sie emotionale und motivationale Reaktionen vermitteln. Das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem hat Zellkörper im Nucleus arcuatus und in der periventriculären Region des Hypothalamus, wo sie zur medianen Eminenz projizieren, um die Prolaktinsekretion des Hypophysenvorderlappens zu regulieren. Der vom Hypothalamus abgeleitete incertohypothalamische Dopaminweg innerviert den dorsalen vorderen Hypothalamus, einschließlich des Nucleus supraopticus (SON) und des paraventriculären Kerns (PVN) sowie der lateralen Septumkerne, von denen angenommen wird, dass sie eine Rolle bei der endokrinen Regulation und dem Sexualverhalten spielen. Schließlich hat das diencephalospinale Dopaminsystem seinen Ursprung im Hypothalamus und projiziert in das Brust- und Lendenmark, wo es eine Rolle bei spinalen Reflexfunktionen wie dem Dehnungsreflex spielt und auch zur Kontrolle der Peniserektion beitragen kann.

Die wichtigsten Dopaminwege im Rattengehirn. Die nigrostriatalen Signalwege bestehen aus Dopaminzellkörpern in der SN, von hier aus innervieren Dopaminfasern mehrere Gehirnregionen, darunter ST, PFC, NA und AMG (hellgraue Linie). Mesokortikale und mesolimbische Dopaminwege haben ihren Ursprung in der VTA und projizieren auf die PFC (dunkelgraue Linie) bzw. NA (schwarz gestrichelte Linie). Das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem besteht aus Dopaminfasern, die ihren Ursprung im ARC haben und im ME (dunkelgrau gestrichelte Linie) enden. Dopaminprojektionen vom ZI zum MPOA, SON und PVN des Hypothalamus umfassen den incertohypothalamischen Dopaminweg (schwarze Linie). Das diencephalospinale Dopaminsystem entspringt im Hypothalamus und projiziert auf das thorakolumbale Rückenmark (schwarze gehashte Linie). PFC, präfrontaler Kortex; NA, Nucleus accumbens; ZI, zona incerta; MPOA, medialer präoptischer Kern; PVN, paraventriculärer Kern; SON, Nucleus supraopticus; AMG, Amygdala; ARC, Nucleus arcuatus; VTA, ventraler tegmentaler Bereich; ME, mittlere Eminenz; ST, Striatum; SC, Rückenmark.

Dopamin-Rezeptoren

Fünf Dopaminrezeptoren existieren im ZNS und umfassen D1-ähnliche (D1 und D5) und D2-ähnliche (D2, D3 und D4) Rezeptor-Untergruppen. Die Rezeptoren können in zwei getrennte Untergruppen unterteilt werden, abhängig vom Transduktionssystem, an das sie gekoppelt sind: (1) D1-ähnliche Rezeptoren (D1 und D5), die die Adenylatcyclase positiv aktivieren, und (2) D2-ähnliche Rezeptoren (D2, D3 und D4), die negativ oder nicht an das Enzym gekoppelt sind. Es gibt im Allgemeinen eine weit verbreitete Expression aller Dopaminrezeptoren im Gehirn mit reichlich D1- und D2-Rezeptoren und einer moderaten Expression von D3-, D4- und [D5-Rezeptoren](#). D1- und D2-Rezeptoren befinden sich im Striatum, im Kortex, im Hypothalamus, in den Riechkolben und in SN. Die Expression des D3-Rezeptors ist stärker eingeschränkt, wobei die NA, die Riechtuberkel und die Calleja-Inseln moderate bis hohe Konzentrationen des D3-Rezeptors aufweisen. Im Vergleich zu D2-Rezeptoren scheinen die D4-Rezeptorspiegel in subkortikalen Strukturen weniger häufig zu sein. Es wurde gezeigt, dass der Kortex, der Hippocampus und das Striatum D4-Rezeptoren besitzen. Schließlich ist die D5-

Rezeptorexpression im Rattengehirn vergleichsweise selten, jedoch wurde gezeigt, dass D5-Rezeptoren im Striatum, im Kortex, in der Substantia nigra pars compacta und in NA existieren.

Oxytocin

Oxytocin ist ein klassisches neuroendokrines neurohypophysielles Hormon, aber in den letzten 20 Jahren hat es sich zu einem einflussreichen Hormon entwickelt, das im Gehirn freigesetzt wird und sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein breites Spektrum zentraler Wirkungen auslösen kann

Im Gehirn hat sich gezeigt, dass die Wirkung von Oxytocin wichtig ist, um genau definierte Aktivitäten im Zusammenhang mit sozio-sexuellem Verhalten zu koordinieren. Es wird angenommen, dass Oxytocin-Signalwege, die das mütterliche und soziale Verhalten unterstützen, wichtig für die Steuerung familiärer und nicht-familiärer Bindungen sind. Eine weitere Schlüsselrolle, die manchmal übersehen wird, ist das appetitbezogene Verhalten, bei dem Oxytocin sowohl zentral als auch peripher die Nahrungsaufnahme einschränkt und die Blutosmolalität verringert. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass zentrales Oxytocin auch anxiolytische und Antistress-Eigenschaften hat, wodurch mit Oxytocin behandelte Mäuse risikofreudigeres, exploratives und investigatives Verhalten an den Tag legen.

Oxytocin-Synthese und -Verteilung

Oxytocin wird hauptsächlich in hypothalamischen magnozellulären neurosekretorischen Zellen im SON und PVN synthetisiert, wo es zur Neurohypophyse transportiert und ins Blut abgegeben wird. Von hier aus spielt Oxytocin eine wichtige Rolle bei der Fortpflanzung, indem es die Kontraktion der glatten Muskulatur zu genau definierten Zeiten vermittelt, um die Abgabe von Gebärmutterinhalt bei der Geburt und Milch (Ernährung) an die Nachkommen während des Säugens zu erleichtern. In ähnlicher Weise wird Oxytocin auch in parvozellulären Neuronen im PVN erzeugt, die in extrahypothalamische Regionen innerhalb des ZNS projizieren, wo sie eine Rolle bei der Vermittlung verschiedener autonomer Funktionen spielen. Oxytocinerge Fasern sind nicht auf den Hypothalamus beschränkt, sondern liegen auch in verschiedenen anderen Hirnregionen wie dem Hippocampus, dem Kortex, der SN, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Mit seinen diffusen potenziellen Zielen ist Oxytocin in der Lage, eine Reihe von neuroendokrin vermittelten Funktionen zu beeinflussen, die soziale und affiliative Verhaltensweisen wie mütterliches und soziosexuelles Verhalten steuern.

Oxytocin-Freisetzung

Wie bereits erwähnt, erfolgt die Freisetzung von magnozellulärem und parvozellulärem Oxytocin in den systemischen Kreislauf und das ZNS über Projektionen in die hintere Hypophysen- bzw. extrahypothalamische Hirnregion. Die Freisetzung von Oxytocin aus den Axonendigungen erfolgt auf klassische Weise, wobei der axonalen terminalen Freisetzung ein Einstrom von Kalzium in die axonalen Enden als Reaktion auf ein eindringendes Aktionspotential vorausgeht. Wie Moos et al. erstmals gezeigt haben, kann Oxytocin jedoch auch somatodendritisch aus magnozellulären Oxytocin-Neuronen im PVN und SON freigesetzt werden, um seine eigene Freisetzung zu regulieren. Dieser Befund wurde in zahlreichen *In-vivo-Studien* mit Mikrodialyse zur quantitativen Messung der Oxytocin-Freisetzung im Plasma und im Gehirn von gebärenden und laktierenden Ratten weiter untermauert. Im Gegensatz zur axonalen Freisetzung von Oxytocin wird die dendritische Freisetzung von Oxytocin durch die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern ausgelöst und ist im Allgemeinen elektrisch unabhängig. Die zentrale (axonterminale) und periphere (über hypophysäre Sekretion in den Kreislauf) Oxytocin-Freisetzung aus magnozellulären Zellen kann synergistisch wirken, um Verhaltenskonsequenzen zu beeinflussen. Während verschiedener Paradigmen wie dem Saugen kommt es zu einer gleichzeitigen Freisetzung von Oxytocin in den Blutkreislauf, SON und PVN. Eine solche Synergie zwischen dem zentralen und dem peripheren Oxytocin-System ist nicht immer vorhanden, und es kann zu einer offensichtlichen Dissoziation zwischen den beiden kommen, wie sie

während eines psychosozialen Stressors wie einer sozialen Niederlage zu beobachten ist. Engelmann et al. zeigten, dass die intra-SON-Oxytocin-Freisetzung zwar als Reaktion auf soziale Niederlagen zunahm, die periphere Oxytocin-Freisetzung jedoch nicht beeinflusst wurde. So kann man sehen, dass bei bestimmten neuroendokrin vermittelten Verhaltensweisen zentral wirkendes und peripher wirkendes Oxytocin im Gleichklang oder unabhängig voneinander wirken können, um ihre verhaltensspezifischen Wirkungen auszuüben.

Oxytocin-Rezeptoren

Der kodierte Oxytocin-Rezeptor ist ein 389-Aminosäure-Polypeptid mit sieben Transmembrandomänen und gehört damit zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Wenn Oxytocin an seinen Rezeptor bindet, löst es eine Kaskade intrazellulärer Ereignisse aus, die in einer Reihe von zellulären Reaktionen gipfeln, darunter eine Zunahme des neuronalen Feuerns, der Freisetzung von Neurotransmittern, der Kontraktion der glatten Muskulatur und der Proteinphosphorylierung. Bei Ratten ist die periphere Expression von Oxytocinrezeptoren (aber nicht ausschließlich) im männlichen und weiblichen Fortpflanzungstrakt und in Myoepithelzellen im Brustgewebe konzentriert. Darüber hinaus werden Oxytocin-Rezeptoren auch im gesamten ZNS reichlich exprimiert und existieren oft in denselben Regionen, die Oxytocin-Fasern enthalten. Zusätzlich zu ihrer Expression im SON und PVN finden sich Oxytocinrezeptoren auch in den Regionen des Kortex, des Hippocampus, des limbischen Systems, der Basalganglien, des medialen präoptischen Bereichs (MPOA), der Riechkolben, der Amygdala und des Hirnstamms. Es gibt eine weit verbreitete Verteilung von Oxytocinrezeptoren in den thorakalen und lumbosakralen Segmenten des Rückenmarks, wobei das Hinterhorn, die dorsale graue Kommissur und die intermediolaterale Zellsäule alle Oxytocinrezeptoren besitzen. Einige Hirnareale zeigen jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen der Verteilung der Oxytocin-Fasern und der Expression der Oxytocinrezeptoren, wie z. B. in der Amygdala und den Riechkolben, wo es einen signifikant größeren Anteil an Oxytocin-Rezeptoren gibt als an Oxytocin-Fasern, die diese Kerne innervieren. Eine solche anatomische Diskrepanz führt zu der Möglichkeit, dass zentral freigesetztes Oxytocin an entfernte Stellen im Gehirn diffundieren kann, um seine Wirkung auszuüben. Daher wird Oxytocin im Gehirn als Neuromodulator beschrieben und scheint eine breite permissive Wirkung zu haben.

Wechselwirkungen zwischen Dopamin und Oxytocin

Es ist bekannt, dass die Stimulation zentraler Dopamin- und Oxytocin-Signalwege ähnliche Auswirkungen auf bestimmte soziale und affiliative Verhaltensweisen wie Sexualverhalten und Paarbindung hat. Anatomische und immunzytochemische Studien haben nicht nur ähnliche prosoziale Verhaltensreaktionen hervorgerufen, sondern auch gezeigt, dass die Rezeptorbindungsstellen und neuronalen Fasern dieser beiden Neuroregulatoren in denselben ZNS-Regionen existieren, oft in enger Apposition zueinander. Darüber hinaus haben wir kürzlich gezeigt, dass hypothalamische Oxytocinzellen Dopaminrezeptoren exprimieren, was auf eine direkte Regulation hindeutet, und im Zusammenhang mit dem Sexualverhalten ist bekannt, dass sowohl die Dopamin- als auch die Oxytocinaktivität in der gleichen Gehirnregion männlicher Ratten zunehmen. Diese Beobachtungen haben einige Forscher zu der Annahme veranlasst, dass zentrale Dopamin- und Oxytocin-Systeme miteinander interagieren, um sozio-affiliatives Verhalten zu regulieren. Da bei Patienten mit psychiatrischen Störungen wie Autismus und Depression häufig damit verbundene Verhaltensstörungen und tiefgreifendere soziale Defizite auftreten, liegt die Vermutung nahe, dass Störungen der Integration zwischen Dopamin- und Oxytocin-Signalwegen teilweise den sozialen Beeinträchtigungen dieser Patienten zugrunde liegen.

Basierend auf diesen oben genannten Erkenntnissen werden wir nun versuchen, ein grundlegendes Gerüst der "Interaktion" zwischen Dopamin- und Oxytocin-Signalwegen in einem sozio-sexuellen Kontext auf der Grundlage von Nagetierstudien zu beschreiben, auf die später in der Übersichtsarbeit Bezug genommen. Wir bieten eine allgemeine, aber nicht erschöpfende Zusammenfassung von

Gehirnkernen, von denen bekannt ist, dass sie zwei gut verstandene soziale Verhaltenskontexte (Sexualverhalten und Paarbindung) und die Existenz einer Überlappung von Dopamin/Oxytocin-Rezeptoren und Projektionen in diesen Regionen regulieren. Ausführlichere neuropharmakologische Evidenz in Bezug auf jedes einzelne Verhaltensparadigma wird später in jedem Unterabschnitt diskutiert.

Die wichtigsten Dopaminwege und ihre Beziehung zu Oxytocin-Neuronenpopulationen. Grundlegendes Gerüst der vorgeschlagenen Wechselwirkungen zwischen Dopamin und Oxytocin im sozialen Gehirn von Nagetieren. Sagittale Ansicht eines Rattengehirns, die mögliche neuronale Bahnen veranschaulicht, die Dopamin und Oxytocin während des soziosexuellen Verhaltens beinhalten (vorgeschlagene Signalwege, die der Paarbindung zugrunde liegen, wurden der Präriewühlmausliteratur entnommen, da Ratten keine Paarbindungen eingehen). Das soziosexuelle Verhalten wird durch die Freisetzung von Oxytocin aus den Hypothalamuskernen bestimmt, nämlich MPOA, SON und PVN, die eine dopaminerge Innervation erhalten, die ihren Ursprung im ZI hat. Der Hypothalamus übt seine prosozialen Wirkungen mit Oxytocin über (1) magnozelluläre Oxytocin-dendritische Freisetzung aus, die wiederum durch den Hypothalamus und zu anderen Stellen diffundiert, und (2) über PVN-extrahypothalamische Oxytocin-Projektionen zum Hippocampus, zur Amygdala, zur VTA und zum Rückenmark, wo sie eine Rolle beim Sexualverhalten, der Belohnung und der Paarbindung spielen. Während der Paarung fördert die Oxytocin-Freisetzung im AMG, HC und VTA das soziale Lernen und das Gedächtnis und stimuliert mesolimbische dopaminerge Belohnungswege, die auf NA und PFC projizieren. Die Paarung fördert die Paarbindung, möglicherweise über die Oxytocin-Freisetzung (wahrscheinlich vom PVN geliefert) im PFC und im NA (oder im Falle von Männchen durch Vasopressin-Freisetzung im ventralen Pallidum). nicht gezeigt). Der PFC-Dopaminspiegel kann bei oxytocinerger Stimulation ansteigen, was zu einer weiteren Dopaminfreisetzung in der NA über glutamaterge Projektionen führt. Gleichzeitig kann NA-Dopamin auch direkt durch Oxytocin aktiviert werden, um die Paarbindung zu modulieren. NA, Nucleus accumbens; ZI, zona incerta; MPOA, medialer präoptischer Kern; PVN, paraventriculärer Kern; SON, Nucleus supraopticus; AMG, Amygdala; VTA, ventraler tegmentaler Bereich; HC, Hippocampus; PFC, präfrontaler Kortex; OB, Riolatoriumskolben; SC, Rückenmark.

Rahmen der vorgeschlagenen Wechselwirkungen zwischen Dopamin und Oxytocin

Zu den häufigsten zentralen Hirnregionen, von denen angenommen wird, dass sie an der Vermittlung sozio-sexueller Verhaltensweisen beteiligt sind, gehören MPOA, SON, PVN, Amygdala, NA und VTA. Der Hypothalamus und das limbische System scheinen entscheidende Komponenten für die Ausführung sozio-affiliativer Verhaltensweisen bei Nagetieren und für die Vermittlung von Belohnungswegen als Folge sozialer Interaktion zu sein.

Soziales und elterliches Verhalten und damit verbundene Störungen

Zu den sozial verwandten Verhaltensweisen, die sich nicht auf das Sexualverhalten beziehen, gehören soziale Bindungen und mütterliches Verhalten, die jeweils Wiedererkennung, Gedächtnis, das Suchen nach Nähe zu Artgenossen und andere Verhaltenskomponenten umfassen. Es gibt einige gut beschriebene Funktionen sowohl für Oxytocin als auch für Dopamin bei der Kontrolle dieser sozialen Parameter. Der grundlegende Beweis für die Rolle von Oxytocin ist, dass Oxytocin- oder Oxytocinrezeptor-Null-Mäuse Defizite in der sozialen Anerkennung und im sozialen Gedächtnis aufweisen, was auf die Notwendigkeit von Oxytocin bei der Erleichterung der Interaktion zwischen Individuen hinweist. Oxytocin im Gehirn hat auch Antistress- und Anti-Angst-Funktionen, was seine pleiotrope Natur im Umgang mit sozialen Situationen weiter zeigt. In ähnlicher Weise führt die Störung der Dopamin-Signalübertragung in transgenen Mäusen auch zu sozialen Anomalien, z.B. zeigen Dopamintransporter-Null-Mäuse, die erhöhtes extrazelluläres Dopamin und verminderte Dopaminrezeptorexpression aufweisen, eine erhöhte soziale Reaktivität. Wir werden die wechselseitige Rolle analysieren, die Oxytocin und Dopamin bei solchen Verhaltensweisen bei

Nagetieren und Menschen spielen, und dann diskutieren, ob Störungen des Sozialverhaltens, wie z.B. Autismus, durch Oxytocin- und/oder Dopamin-Dysfunktion erklärt werden können.

Soziale Bindung

Soziale Bindung umfasst Elemente wie die gemeinsame Zeit in unmittelbarer Nähe, die Wahl des bekannten Individuums gegenüber einem anderen unbekannten Individuum (soziale Präferenz) und soziale Anerkennung. Die soziale Erkennung wird experimentell im Labor getestet, indem die Zeit gemessen wird, die für die Untersuchung einer bekannten Person im Vergleich zu einer unbekannten Person aufgewendet wird, und stützt sich auf olfaktorische und visuelle Hinweise. Das olfaktorische Lernen ist eine wichtige Komponente der Erkennung, die eine Noradrenalin-vermittelte Enthemmung der Mitralzellen beinhaltet. Aber auch olfaktorische und visuelle Signale verwenden Oxytocin. Im Gegensatz zu Wildtyp-Mäusen können sich Oxytocin-Null-Mäuse nicht an artverwandte Mäuse erinnern, denen sie kürzlich ausgesetzt waren. Der Oxytocin-Rezeptor wird im Riechkolben exprimiert, und obwohl das PVN als Hauptquelle für Oxytocin angesehen wird, das soziales Verhalten vermittelt, wurde nicht beobachtet, dass oxytocinerge Fasern entweder Mitral- oder glomeruläre Zellen bilden, so dass der Ursprung von Oxytocin von anderen Freisetzungstellen stammen muss, z. B. magnozellulären Dendriten. Weitere Zentren für die Oxytocin-Wirkung bei der sozialen Anerkennung sind das laterale Septum, die mediale Amygdala und MPOA, die ebenfalls den Oxytocinrezeptor exprimieren. Da Oxytocin in einigen Bereichen über Noradrenalin oder andere klassische Neurotransmitter (Glutamat, GABA) wirken kann, wird angenommen, dass es das olfaktorische Lernen eher moduliert, als das olfaktorische Substrat direkt zu stimulieren, so dass Dopamin auch im Riechkolben eine Rolle bei der sozialen Anerkennung spielt.

Dopamin moduliert die Geruchswahrnehmung und -unterscheidung, die Teil der olfaktorischen Gedächtnisbildung ist, obwohl andere argumentieren, dass Dopamin (D2) eine wichtigere Rolle bei der Konsolidierung des Gedächtnisses spielt als die Erkennung *an sich*. Sowohl Oxytocin als auch Dopamin spielen also innerhalb des Riechkolbens eine Rolle bei der sozialen Erkennung/Erinnerung. Der Bruce-Effekt ist ein Beispiel für die Folgen mangelnder gesellschaftlicher Anerkennung; Bei verpaarten weiblichen Mäusen tritt das Implantationsversagen als Reaktion auf Pheromone eines fremden Männchens auf; Sowohl die Oxytocin- als auch die Dopaminwirkung im Riechkolben sind an diesem Phänomen beteiligt. Aufgrund des Mangels an Beweisen für ihre Interaktion innerhalb des Riechkolbens ist es jedoch schwierig, den von uns vorgeschlagenen Interaktionsrahmen an dieses Verhalten anzupassen. Die genauen Phänotypen von Neuronen, die Dopamin- oder Oxytocinrezeptoren exprimieren, sind nicht bekannt, und die Quelle von Dopamin oder Oxytocin in den Riechkolben ist unklar, während pharmakologische Ansätze noch nicht selektiv auf den Riechkolben abzielen. Die Beweise deuten darauf hin, dass es eine lokale synergistische, wenn nicht sogar interaktive Wirkung von Oxytocin und Dopamin in den Riechkolben gibt, aber es kann auch eine Interaktion stromaufwärts an anderen Dopamin- oder Oxytocin-Quell- oder Zielstellen geben.

Verbunden mit sozialer Anerkennung entwickelt sich unter bestimmten Umständen Bindung. Tiere können eine enge Assoziation entwickeln, die durch den sozialen Präferenztest messbar ist. Das Bindungsverhalten zwischen erwachsenen Tieren wurde in den letzten zehn Jahren anhand von Präriewühlmäusen als Modellart genau untersucht, da sie eine klar definierte Partnerpräferenz entwickeln. Wenn männliche und weibliche Präriewühlmäuse Zeit miteinander verbringen, steigt die Partnerpräferenz. Nach der Kopulation ist die Partnerpräferenz jedoch stark ausgeprägt, und die gepaarten Wühlmäuse erreichen eine monogame ähnliche Zugehörigkeit. Es gibt sogar eine damit verbundene Induktion des elterlichen Verhaltens bei männlichen Präriewühlmäusen, auf die später noch eingegangen wird. Diese bemerkenswerte postkopulatorische Bindung zwischen Erwachsenen wird zum Teil sowohl auf Dopamin als auch auf Oxytocin sowohl bei Frauen als auch bei Männern zurückgeführt, und die NA wurde als das Hauptzentrum des Vorderhirns für diesen Effekt identifiziert. Wie weiter unten diskutiert, stellt dieses Phänomen ein weiteres Beispiel für eine Dopamin-Oxytocin-Interaktion in einem Verhaltenskontext dar.

Wichtig ist, dass die Induktion der Partnerpräferenz von der Verteilung der Oxytocinrezeptoren im Gehirn abhängt. Die NA und das Putamen caudatus weisen hohe Dichten von Oxytocinrezeptoren bei Tieren auf, bei denen eine Partnerpräferenz induziert wird, aber nicht bei anderen Spezies, wie z. B. der Berg- oder Wiesenmaus oder der Maus. Die Oxytocin-Ausschüttung in der NA bei weiblichen Wühlmäusen steigt während der Paarung, obwohl die Quelle von Oxytocin unklar ist. Erhöhte soziale Kontakte sind durch intrazerebrale Oxytocin-Infusion induzierbar und können nicht nur bei Wühlmäusen, sondern auch bei Ratten und Totenkopffäffchen induziert werden. und die Partnerpräferenz wird durch die Infusion von Oxytocin-Antagonisten in die NA blockiert. Nach der Paarung steigt die Oxytocin-Ausschüttung auch in den PVN- und extrahypothalamischen Regionen wie der Amygdala bei männlichen und weiblichen Ratten (und siehe oben), so dass diese Regionen auch eine Rolle bei der Partnerbindung spielen könnten. Interessanterweise wurde gezeigt, dass die paarungsinduzierte Oxytocin-Freisetzung bei Ratten der Anxiolyse nach der Kopulation zugrunde liegt, so dass dies eine Komponente des Bindungsverhaltens sein könnte, wenn dies auch für andere Nagetiere gilt. Ob dies im Präiewühlmausmodell der Fall ist, ist nicht bekannt, und die Paarbindung bei Ratten wird typischerweise nicht durch Kopulation induziert.

Die NA ist auch ein wichtiges Zentrum für die Dopaminwirkung während der Paarbindungsbildung bei Präiewühlmäusen. Paarung erhöht den Dopaminumsatz in der NA bei Männchen und Weibchen - NA-Neuronen sind dafür bekannt, Dopaminrezeptoren zu exprimieren, und Dopamin wirkt über D2-Rezeptoren, um die Partnerpräferenz zu erleichtern. Der Phänotyp von Dopamin-Zielneuronen wird nicht beschrieben, aber Dopamin wirkt vermutlich durch die Regulierung der vorherrschenden NA-GABA-Neuronen, obwohl einige Hinweise darauf hindeuten, dass es auch eingehende glutamaterge Affenzen moduliert. Was Oxytocin betrifft, so erleichtern und dämpfen Dopamin-D2-Agonisten das Verhalten der Partnerpräferenz.

Es gibt eine Reihe von Beweisen, die eine Oxytocin-Dopamin-Wechselwirkung bei der Partnerpräferenz zeigen. Die NA ist reich an Oxytocin- und Dopaminrezeptoren; Wenn es prä- oder postsynaptisch koexprimiert wird, würde es eine klare Grundlage für die Koregulation derselben Zielneuronen bieten, aber das ist unbekannt. Es scheint, dass die paarungsabhängige Freisetzung von Oxytocin nicht nur in der NA wirkt, sondern auch einen mesolimbischen (VTA) Dopaminkreislauf aktiviert und die Dopaminfreisetzung in der NA induziert, was auf eine vorgeschaltete Regulation eines Dopaminkreislaufs hinweist. Daher verbinden Oxytocin und Dopamin in Verbindung mit der Kopulation den Zustand der sexuellen Erregung mit dem der Bindung. Es wurde jedoch nicht gezeigt, dass die Oxytocin-Freisetzung in der VTA zunimmt, wo sie dopaminerge Projektionen bei der Kopulation oder bei Paarbindung stimulieren könnte, obwohl sich neuroanatomische Beweise als indikativ erwiesen haben (Melis et al., 2007). Auf der anderen Seite deuten neuere Berichte darauf hin, dass Dopamin über Oxytocin wirkt, da gleichzeitig eine wechselseitige Aktivierung von Dopamin- und Oxytocinrezeptoren in der NA auftritt. Pharmakologische Studien sind erforderlich, um die genaue Rolle von Oxytocin und Dopamin in der NA und VTA herauszukitzeln. Man könnte sich auch fragen, ob die Dopaminwirkung auf PVN- (oder SON-) Oxytocin-Neuronen für die Induktion der Partnerpräferenz notwendig ist. Es fehlen Beweise für die Präiewühlmaus, aber wir würden spekulieren, dass sie Teil der komplexen Kaskade ist, die zu Erregung und sozialer Interaktion führt, die der Kopulation und Bindung vorausgeht.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass ein anderes hypothalamisches Peptid, das mit Oxytocin verwandt ist, Vasopressin, ebenfalls wichtige Wechselwirkungen mit Dopamin in der NA bei der sozialen Erkennung und der Bildung von Paarbindungen hat [176](#). Es gibt substanzielle Hinweise auf eine ausgeprägte Vasopressin-V1a-Rezeptorexpression im NA und im ventralen Pallidum, die die Bildung von Paarbindungen erleichtert, und dies hängt von einer spezifischen Sequenz in der 5'-flankierenden Region des Gens ab, die sein Gehirnexpressionsmuster bestimmt. Vasopressin-Neuronen liegen neben Oxytocin-Neuronen im PVN und SON und exprimieren auch D2-ähnliche Rezeptoren, so dass Dopamin die Vasopressin-Freisetzung und -Wirkung parallel zu Oxytocin steuern kann. Ob Vasopressin auch die Aktivität oder Ausschüttung von Dopamin-Neuronen steuert (wie Oxytocin, siehe oben), ist derzeit unklar. Interessanterweise induziert die virale Vektorinsertion des

V1A-Rezeptors der Präriewühlmaus in das Mäusegehirn eine Anfälligkeit für die Bildung von Paarbindungen, ähnlich wie bei Präriewühlmäusen.

Es scheint also, dass robuste Oxytocin-Dopamin- und/oder Dopamin-Oxytocin-Verbindungen an sozialen Interaktionen beteiligt sind. Bei der Paarung kann es sein, dass Dopamin-Oxytocin-Verbindungen zunächst an der Erektion des Penis beteiligt sind vermitteln Oxytocin-gesteuerte Dopamineffekte nachfolgende verwandte Verhaltensweisen wie Bindung und Belohnung. Es ist jedoch offensichtlich, dass ihre Interaktion an mehreren Stellen des Gehirns mit unserem Bezugssystem übereinstimmt und in einem sozialen Kontext mit mehr als einem möglichen Ergebnis stattfindet: Kopulation und Bindung.

Studien über die Rolle von Oxytocin und Dopamin im Sozialverhalten des Menschen tauchen jetzt mit der Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und Genexpressionsstudien an postmortalem Gewebe auf. Zum Beispiel kann beobachtet werden, dass hochintensive fMRT-Signale in der VTA und SN beobachtet werden, wenn man einen geliebten Partner sieht, und diese korrelieren mit der Verteilung der menschlichen Oxytocinrezeptorexpression und einer Interaktion mit dem Dopaminsystem. Andere Strategien umfassen die Analyse der peripheren Oxytocinkonzentration. Obwohl diese nicht unbedingt mit der Freisetzung oder Wirkung von Oxytocin im Gehirn korrelieren, wird einer Erhöhung der Werte, die mit positiver Stimmung und prosozialem Verhalten korrelieren, eine gewisse Bedeutung beigemessen und zusammen mit Studien, die die Auswirkungen der intranasalen Verabreichung von Oxytocin untersuchen, in den letzten Jahren an Glaubwürdigkeit gewonnen.

Mangelnde soziale Anerkennung und die Unfähigkeit, soziale Bindungen aufzubauen, sind Merkmale einer Vielzahl von psychiatrischen Störungen, von denen die tiefgreifendste vielleicht Autismus ist. Autismus und Autismus-Spektrum-Störungen stellen eine tiefgreifende Störung der Fähigkeit dar, soziale Bindungen beim Menschen aufzubauen und sind am häufigsten bei Männern zu finden. Obwohl die zugrunde liegenden Ursachen vielfältig sind und eine Vielzahl potenzieller genetischer Mechanismen umfassen, wurde nach natürlichen Assoziationen zwischen Oxytocin und Dopamin bei Autismus gesucht, um die Erkrankung zu erklären.

Autismus

Die DSM-IV-Definition von Autismus ist die Unfähigkeit, sozial zu interagieren, aufgrund eines Defizits an verbaler und nonverbaler Kommunikation, sozialem Bewusstsein und Interaktionen sowie fantasievollem Spielen. Autismus-Spektrum-Störungen sind komplexe neurologische Entwicklungsstörungen, die durch sozialen Rückzug gekennzeichnet sind, über die bisher keine adäquaten Tiermodelle berichtet wurden. Eine Rolle von Oxytocin wurde angedeutet, da die Oxytocin-Konzentrationen im Plasma (die ein Marker für soziales Verhalten beim Menschen sein können) 98,181 bei autistischen Jungen niedrig sind und Oxytocin-Infusionen oder intranasale Verabreichung die Emotionserkennung verbessern und das Vertrauen erleichtern, das anhand von fMRT-Studien am Menschen analysiert wurde, wobei insbesondere die Amygdala als Ziel aufgezeigt wurde. Darüber hinaus gibt es einen vermuteten Zusammenhang zwischen Oxytocinrezeptor-Polymorphismen und Autismus in einigen Familien, was die Expressionsmuster und -dichten in einer Weise verändern könnte, die zu dem veränderten Sozialverhalten beiträgt. Wie die Bindung ist Autismus jedoch auch mit Polymorphismen im Vasopressinrezeptor-1A-Gen verbunden, insbesondere im Amygdale. Insgesamt ist die Evidenz für Oxytocin widersprüchlich, wie in einer exzellenten Übersichtsarbeit von Hammock und Young (2008) ausführlicher diskutiert wird. Zum Beispiel waren in einer Studie autistische Kinder mit zirkulierenden Oxytocinspiegeln im Normbereich am stärksten asozial, so dass der periphere Hormonspiegel möglicherweise nicht die zentrale Oxytocin-Freisetzung oder -Wirkung in diesem Zustand widerspiegelt. Im Gegensatz zu Oxytocin gibt es stärkere Beweise für einen Zusammenhang zwischen Dopamin-Dysfunktion und autismusähnlichen Störungen. Die Berichte sind

gemischt, aber Variationen im Dopaminsystem, wie z. B. Dopamintransporter- und D4-Rezeptor-Gene und -Aktivität, sind impliziert. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, eine der Autismus-Spektrum-Störungen, scheint ebenfalls eine ähnliche Dysfunktion des Dopaminsystems aufzuweisen. Ob es bei Menschen mit autismusbedingten Störungen parallele Veränderungen in der Oxytocinausschüttung und der Dopaminaktivität in relevanten Hirnregionen wie NA, VTA oder ventralem Pallidum gibt, ist nicht untersucht, aber eine gemeinsame Rolle von Oxytocin und Dopamin scheint möglich.

Behandlungen von Autismus-Spektrum-Störungen

Trotz der relativ schwachen Evidenz für eine Rolle von Oxytocin bei Autismus wurde berichtet, dass die Behandlung mit Oxytocin einige charakteristische Verhaltensweisen bei autistischen Patienten erfolgreich reduziert. Da es wahrscheinlich ist, dass intranasales Oxytocin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, gibt es einige Berichte über Menschen, die eine Verbesserung des Kommunikationsverhaltens und eine sichere Beziehungsbindung zeigen. Daher kann ein solcher Ansatz möglicherweise zu Therapien entwickelt werden, die einige der offensichtlicheren sozialen Verhaltensdefizite bei Autismus beseitigen. Auf der anderen Seite scheinen Medikamente, die auf das Dopaminsystem abzielen, wie Risperidon und Olanzapin relativ wirksam zu sein. Es könnte sein, dass eine kombinierte Therapie, die auf das Oxytocin- und Dopaminsystem abzielt, synergistisch ist, was zu einer effektiveren Therapie führt.

Mütterliches Verhalten schafft auch eine Bindung zwischen Mutter und Nachwuchs, die der sozialen Bindung zwischen Erwachsenen und Erwachsenen ähnelt, so dass wir nun die Parallelen zwischen sozialem und mütterlichem Verhalten und den relativen Beiträgen von Oxytocin und Dopamin skizzieren werden.

Elterliches Verhalten

Oxytocin und Dopamin sind auch wichtige Neuromodulatoren des mütterlichen und väterlichen Verhaltens. Es ist seit vielen Jahrzehnten bekannt, dass Oxytocin im Gehirn eine Schlüsselrolle bei mütterlichen Verhaltensweisen spielt und im Gegensatz zu anderen sozialen Verhaltensweisen, wie oben diskutiert, eher unterstützend als wesentlich ist. In jüngster Zeit gibt es Berichte über seine Rolle im väterlichen Verhalten, unter anderem bei Präriewühlmäusen, bei denen die Paarung nicht nur soziale Bindungen, sondern auch väterliches Fürsorgeverhalten bei Männchen induziert. Zu den Ähnlichkeiten zwischen den Mechanismen bei Müttern und Vätern gehören eine erhöhte Oxytocin-Expression im PVN bei väterlichen im Vergleich zu nicht-väterlichen Männern und erhöhte Vasopressin-V1a-Rezeptoren im präfrontalen Kortex beim männlichen Weißbüschelaffen. Das mütterliche Verhalten ist jedoch viel besser untersucht und verstanden, insbesondere die Rolle von Oxytocin bei Schafen und Nagetieren, so dass sich dieser Abschnitt auf die Beweise von Weibchen konzentrieren wird.

Ursprünglich wurde Oxytocin als wichtig für den Beginn der perinatalen Versorgung der Mutter angesehen, aber heute ist anerkannt, dass es auch die Reihe der beteiligten Verhaltensweisen aufrechterhält. So erleichtert das zentrale Oxytocin das Fürsorgeverhalten (Welpenlecken, Fellpflege und Nestbauverhalten), die Abgabe von Nahrung an die Nachkommen (insbesondere die Milchversorgung über den Auswurfreflex, für den Oxytocin essentiell ist, und das Säugen des gewölbten Rückens Kyphose), den Schutz der Nachkommen (gegen Raubtiere, aber auch gegen mütterliche Aggression gegen Artgenossen) und vor allem die Bindung. Einige dieser sozial-ähnlichen Verhaltensweisen sind vergleichbar mit der oben diskutierten Bindung zwischen Erwachsenen und Erwachsenen und beinhalten Wiedererkennungsmechanismen.

Die Mutter-Kind-Erkennung kann der Erwachsenen-Erwachsenen-Erkennung insofern ähneln, als Oxytocin das olfaktorische Gedächtnis für Nachkommen vermittelt. Dies wird sehr gut bei Schafen

untersucht, wo das olfaktorische Gedächtnis ein entscheidendes Bindeglied zwischen Mutterschaft und Lamm nach der Geburt ist und notwendig ist, bevor weitere Verhaltensweisen, einschließlich der Erlaubnis zum Säugen von Lämmern, durchgeführt werden. Dieses olfaktorische Gedächtnis ist Teil der Mutter-Kind-Bindung bei Schafen, die bei der Geburt auftritt und durch vagino-zervikale Stimulation unter geeigneten Steroidbedingungen induziert werden kann. Eine Bindung zwischen Mutterschaft und Lamm findet ohne vagino-zervikale Stimulation nicht statt, und selbst bei Frauen wurde berichtet, dass die Bindung mit dem Baby nach einem Kaiserschnitt deutlich länger dauert als nach der vaginalen Entbindung. Die Bindung in Kombination mit dem olfaktorischen Gedächtnis der Jungen initiiert die anderen mütterlichen Fürsorge- und Fürsorgeverhaltensweisen. Zunächst erhöhen die Geburt und die vagino-zervikale Stimulation die Oxytocin-Ausschüttung in verschiedenen Gehirnregionen, einschließlich PVN, SON, MPOA, SN, Septum und Riechkolben sowohl bei Ratten als auch bei Schafen, von denen bekannt ist, dass sie Schlüsselregionen sind, die die mütterliche Interaktion aus einer Vielzahl von Aktivitäts- und Läsionsstudien vermitteln. Die Nachahmung dieses endogenen Freisetzungsmusters mit zentraler Verabreichung von Oxytocin induziert und hemmt das mütterliche Verhalten bei Nagetieren und Schafen. Wie bei der Bindung von Präriewühlmäusen ist die Verteilung des Oxytocinrezeptors jedoch am wichtigsten für die Qualität des ausgeführten Verhaltens. Die Expression des Oxytocinrezeptors steigt nicht nur perinatal und in der Laktation an, sondern auch das "gute" mütterliche Verhalten, das gemeinhin als hohes Lecken, Fellpflege und gepflegter Rücken definiert wird, korreliert mit einer breiteren und höheren Verteilungsdichte des Oxytocinrezeptors in einem Rattenmodell. Darüber hinaus kann solch gutes Verhalten von Töchtern epigenetisch vererbt werden, da die neonatale Versorgung die Oxytocinrezeptorverteilung im Gehirn und die Qualität des mütterlichen Verhaltens im Erwachsenenalter bestimmt. Daher können Rezeptormuster und nicht nur die Quantität der Neuropeptidfreisetzung besonders wichtig sein, um die Qualität über das gesamte Spektrum des sozialen Verhaltens hinweg zu bestimmen. Auch die mütterliche Erfahrung ist wichtig: Stressexposition verändert perinatal Oxytocinrezeptor-Expressionsmuster, die mit schlechterem Verhalten korrelieren, und dies kann sich auch auf Stress erstrecken, der von anhaltenden Zuständen im Zusammenhang mit einem schwierigen (z. B. psychische Störungen) oder kranken Kind ausgeht. Die beste Evidenz verbindet Oxytocin mit dem mütterlichen Verhalten bei Frauen in korrelativer Weise, z. B. zeigt die fMRT-Bildgebung des mütterlichen Gehirns beim Betrachten von Fotos ihres Babys die Aktivierung von Oxytocin-Zielregionen (z. B. SN), und erhöhte Oxytocinspiegel im Liquor oder Plasma sind im Vergleich zu Frauen, die keine Mütter sind, offensichtlich. Ein weiterer Hinweis auf eine Rolle von Oxytocin bei Primaten kommt von der zentralen Verabreichung von Oxytocin an Rhesusaffen, die das mütterliche Verhalten erhöht, und es wird allgemein angenommen, dass Oxytocin evolutionär wichtig für die mütterliche Versorgung bei einer Reihe von Arten ist.

Der Nachweis der Bedeutung der Dopaminaktivität im Gehirn der Mütter wurde an Dopamintransporter-Knockout-Mäusen erbracht, die ein beeinträchtigtes mütterliches Verhalten aufwiesen. Wie Oxytocin ist auch die Dopaminausschüttung im PVN, SON, MPOA, SN, Septum und Riechkolben bei Ratten und Schafen erhöht. Im Gegensatz zu Oxytocin, bei dem die Rezeptorverteilung in erster Linie wichtig ist, entspricht der Dopaminspiegel in der NA der Qualität des mütterlichen Verhaltens. Die Läsion der VTA, bei der 6-Hydroxydopamin verwendet wird, um Monoaminzellen selektiv zu zerstören, blockiert auch das mütterliche Verhalten, was darauf hindeutet, dass dies eine potenziell wichtige Dopaminquelle für die Leistung von Müttern ist. Es gibt Hinweise darauf, dass eine umfangreiche Wechselwirkung zwischen Oxytocin und Dopamin eine Rolle spielt.

Oxytocin modifiziert Ziele direkt und/oder präsynaptisch, zumindest teilweise über Monoamine, einschließlich Dopamin, und GABA, so dass es möglicherweise Dopamineffekte auslösen könnte. Bei der Geburt steigt der Oxytocinrezeptor in vielen klassischen Dopamin-Zielregionen an, einschließlich NA, Riechkolben und präfrontalem Kortex, was das Potenzial für die Oxytocin-Regulierung der Dopaminfreisetzung zu Beginn des mütterlichen Verhaltens erhöht. Die Expression des Oxytocinrezeptors nimmt jedoch offensichtlich in der SN ab, was zeigt, dass die Kontrolle der nigrostriatalen Dopaminneuronen und ihrer emanierenden Signalwege von anderen Dopaminquellen unterschiedlich verändert ist. Oxytocin, das nach der Geburt oder vagino-zervikaler Stimulation

freigesetzt wird, moduliert die Dopaminaktivität in NA, VTA und SN, und Dopamin revanchiert sich mit der Wirkung innerhalb des PVN. Es wurde vorgeschlagen, dass die Wirkung von Oxytocin auf die Dopamin-Neuronenaktivität in der SN die Immobilität fördert, um das Säugen der Nachkommen zu erleichtern, aber die Koregulation ist auch mit dem Verhaltensantrieb sowie mit Belohnungsgefühlen verbunden, die mit dem Neugeborenen verbunden sind. Wie dies mit einem verminderten Oxytocinrezeptor in der SN zusammenhängt, ist nicht bekannt, könnte aber auf eine Verschiebung der Oxytocinkontrolle von einem Mediator zu einem anderen innerhalb der SN hinweisen. Interessanterweise haben Mütter, die ein besseres mütterliches Verhalten (starkes Lecken und Fellpflege) zeigen, eine erhöhte oxytocinerge Projektion auf die VTA und eine stärkere Dopaminausschüttung innerhalb der NA, was die Bedeutung der Oxytocin-Dopamin-Interaktion im mesolimbischen Signalweg deutlich macht. Es gibt also Ähnlichkeiten zwischen der mütterlichen Bindung und der erwachsenen Bindung in der neurochemischen Oxytocin-Dopamin-Interaktion, aber es wurden nicht alle entsprechende Experimente durchgeführt, um sie klar zu vergleichen oder mit unserem Rahmen abzugleichen. Interessanterweise beinhaltet die Erkennung der Mutter durch die Nachkommen (Rattenbabys) auch Monoamine, und andere haben spekuliert, dass die Oxytocin-Wirkung im Gehirn der Nachkommen parallel zu der der Mutter verlaufen könnte.

Störungen des elterlichen Verhaltens sind noch nicht gut beschrieben, geschweige denn physiologisch verstanden, haben aber tiefgreifende Folgen für die Nachkommen. Ein aktuelles und aufstrebendes Feld ist die nachteilige Programmierung der Nachkommen, die sich aus elterlichem und/oder postnatalem Stress ergibt. Eine ungünstige neonatale Programmierung kann auch durch schlechte elterliche Fürsorge hervorgerufen werden, unabhängig davon, ob Stress manifest ist oder nicht. Zu den nachteiligen Langzeitfolgen für die psychische und physische Entwicklung der Nachkommen, die sich aus elterlichem Stress oder schlechter elterlicher Betreuung in der Neugeborenenperiode ergeben, gehören die Anfälligkeit für Angst- und Depressionsstörungen, Fettleibigkeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Tatsächlich wirken sich perinataler Stress und der Grad der mütterlichen Bindung auch auf das Dopaminsystem der Nachkommen aus, was sich nachteilig auf die Freisetzungs- und Aktivitätsparameter und die Fortpflanzungsentwicklung auswirkt.

Abnormales oder unangemessenes elterliches Verhalten beim Menschen hat also weitreichende Folgen für die Kinder, und für die Nachkommen hat die perinatale Erfahrung einen großen Einfluss auf ihre spätere Entwicklung. Wie bereits erwähnt, gibt es auch einen wechselseitigen Effekt, bei dem störende oder sozial beeinträchtigte Kinder den Eltern und ihrem Verhalten Stress und langfristige Folgen zufügen. Dies wird gerade erst als Problem für Familien erkannt und wird in Zukunft Kosten für das Gesundheits- und Sozialwesen verursachen. Das Verständnis für die Ursachen von schlechtem elterlichem Verhalten ist gerade erst im Entstehen begriffen, schließt aber ein, dass Eltern in jungen Jahren schlechte elterliche Fürsorge erhielten und perinatalem Stress ausgesetzt waren, wodurch ein Teufelskreis in Gang gesetzt wurde, der beim Menschen schwer zu untersuchen und schwer zu behandeln ist. Es werden jedoch einige Fortschritte bei der Aufklärung der zugrunde liegenden mütterlichen Hirndysfunktion erzielt, und neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die geringe Reaktionsfähigkeit von Müttern auf ihr Kleinkind mit weniger effizienten Oxytocinrezeptor-Genvarianten korreliert. Den sich wiederholenden Kreislauf generationenübergreifender schlechter elterlicher Fürsorge zu durchbrechen, hätte langfristig wünschenswerte emotionale und wirtschaftliche Vorteile für Einzelpersonen, Familien und Regierungen. Einfach nur auf das Dopamin/Oxytocin-System abzielen, ist keine praktikable Option. Da Probleme auf mehreren zellulären, organismischen und sozialen Ebenen auftreten, ist es unwahrscheinlich, dass die Behandlung jedes Parameters für sich genommen einen sinnvollen Einfluss auf das Problem hat, und ein mehrdimensionaler Ansatz wird erforderlich sein.

Eine Dysregulation der Oxytocin- und/oder Dopaminaktivität gepaart mit einer Beeinträchtigung der sozialen Interaktionen wurde auch bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Störungen beobachtet, die von Anorexie bis zur Parkinson-Krankheit reichen. Darüber hinaus hat sich die Erforschung einer Oxytocin- oder Dopamin-Basis (und der vor- und nachgelagerten neuronalen Schaltkreise) bei

multiplen Verhaltenssyndromen ausgeweitet. Diese Übersichtsarbeit zielt nicht darauf ab, alle Krankheiten und Störungen abzudecken, die inhärente Verhaltensauffälligkeiten aufweisen, sondern wird nun die Rolle dieser Neuromodulatoren bei ausgewählten Verhaltensstörungen wie Drogenabhängigkeit und Anorexie betrachten.

Sucht (Parkinson)

Das DSM-IV klassifizierte kürzlich Drogenabhängigkeit als eine Person, die trotz Problemen im Zusammenhang mit dem Konsum der Substanz weiterhin Alkohol oder andere Drogen konsumiert, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit führt. Aufgrund der verheerenden Auswirkungen auf das Leben von Suchtkranken und der mit der Sucht verbundenen sozioökonomischen Belastung werden die neuronalen Grundlagen von Drogenkonsumstörungen zunehmend erforscht. Hürden wie die Heterogenität biologischer und genetischer Determinanten tragen zur Komplexität des Verständnisses des Drogensuchverhaltens bei. Darüber hinaus berücksichtigen Drogenabhängigkeitsmodelle, die in experimentellen Studien verwendet werden, nicht das soziale Umfeld und spiegeln daher das Drogensuchverhalten beim Menschen nicht genau wider. Einige elegante präklinische Studien haben jedoch interessante Informationen über die sozialen Folgen des Drogenkonsums 6, 7 und die neuronalen Korrelate wie Oxytocin ergeben, die die Sucht unterdrücken.

Die Rolle des mesolimbischen Dopaminsystems bei der belohnenden Wirkung von Drogenmissbrauch ist gut dokumentiert, wobei bekannt ist, dass MDMA, Kokain und Opiate die dopaminerge Neurotransmission in diesen Motivationswegen beeinflussen und eine deutliche Beeinträchtigung des prosozialen Verhaltens hervorrufen. Das mesolimbische System hat sich als Schlüsselkomponente für die Belohnungseigenschaften natürlicher Belohnungen wie Sex und Nahrung und maladaptiver Belohnungen wie Missbrauchsdrogen etabliert und es wird angenommen, dass es den chronischen Drogenkonsum fördert. Wie bereits erwähnt, bilden dopaminerge Projektionen, die von der VTA ausgehen und sich auf die NA, die Amygdala, das olfaktorische Tuberkel und den präfrontalen Kortex erstrecken, den mesolimbischen Signalweg. Beim Menschen zeigten fMRT-Studien eine deutliche Gehirnaktivierung in der VTA während der Kokain-Selbstverabreichung bei Kokainabhängigen, was auf eine mesolimbische Dopaminaktivierung hinweist. Tierstudien mit *In-vivo-Mikrodialyse*, bei der kleine Veränderungen der Neurotransmitterkonzentrationen festgestellt werden können, haben gezeigt, dass Psychostimulanzien wie Alkohol und Kokain mesolimbische Belohnungskreisläufe aktivieren und den Dopaminspiegel in der NA erhöhen. Spezifische Dopaminrezeptoren, die Signalwege zur Verstärkung von Medikamenten vermitteln, müssen noch aufgeklärt werden. Dopamin-D1- und D2-ähnliche Rezeptoren scheinen jedoch an der Regulierung der akuten verstärkenden Eigenschaften von Kokain beteiligt zu sein, wie aus Nagetierstudien hervorgeht, in denen Dopaminagonisten und -antagonisten, die auf alle Dopaminrezeptoren einwirkten, das Drogensuchverhalten wieder einführten bzw. hemmten. Darüber hinaus führt die Störung des mesolimbischen Dopamins durch selektive Ablation der NA zu einer verminderten Selbstverabreichung von Kokain, ohne das Fressverhalten bei Ratten zu beeinträchtigen. Zusammengefasst unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung des mesolimbischen Dopamin-Belohnungswegs insbesondere bei der Verarbeitung maladaptiver Belohnungen, der die fortgesetzte Verabreichung von Medikamenten antreibt, die zu chronischem Drogenmissbrauch führt.

Da Drogenabhängigkeit einen so tiefgreifenden Einfluss auf ein breites Spektrum sozialer Verhaltensweisen hat, einschließlich sozialer Bindungen, mütterlichem und sexuellem Verhalten, ist es nicht verwunderlich, dass Oxytocin auch zu einem Schwerpunkt der Suchtforschung geworden ist. Eine Rolle von Oxytocin bei der Drogenabhängigkeit ist nicht ganz überraschend, da Oxytocinfasern innervieren und Rezeptoren in bekannten Dopamin-haltigen Kernen exprimiert werden, die für die Belohnungsbewertung wichtig sind, einschließlich der VTA und der Amygdala.

Dopamin/Oxytocin-Wechselwirkungen

Missbrauchsdrogen, von denen bekannt ist, dass sie auf das mesolimbische System abzielen, wie z. B. Kokain, senken den Oxytocinspiegel im Hippocampus, Hypothalamus, NA und Plasma deutlich, wenn sie wiederholt über einen längeren Zeitraum eingenommen werden. Diese langfristigen Störungen des zentralen Oxytocinsystems aufgrund des chronischen Missbrauchs von Psychostimulanzien tragen vermutlich zu den beeinträchtigten sozialen und emotionalen Fähigkeiten bei, die häufig bei Drogenabhängigen beobachtet werden. Während es offensichtlich ist, dass Dopamin die Oxytocin-Freisetzung im Kontext eines chronischen Drogenkonsums beeinflussen kann, können diese beiden Neuromodulatoren auch in einer bidirektionalen Weise während der Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit gegenüber Drogenmissbrauch wirken.

Es wurde vermutet, dass Oxytocin antipsychotische Eigenschaften besitzen kann, da es die Kokain-induzierte Dopaminfreisetzung in der NA blockieren kann und charakteristische lokomotorische Aktivitäten im Zusammenhang mit Kokainabhängigkeit abschwächt. Darüber hinaus schwächt die Mikroinjektion physiologischer Dosen von Oxytocin in die NA, die Amygdala und den Hippocampus die Morphintoleranz und -abhängigkeit sowie die Kokain-induzierte hyperaktive Bewegungsaktivität ab. Die Daten deuten also auf eine mögliche Rolle von Oxytocin bei der Regulierung von chronischem Drogenmissbrauch hin, indem es die dopaminerge Aktivität in wichtigen limbischen Gehirnstellen beeinflusst und Verhaltensreaktionen im Zusammenhang mit Sucht verändert.

Neben einer neuromodulatorischen Rolle bei der Beeinflussung neuroadaptiver Prozesse, die für Toleranz und Abhängigkeit verantwortlich sind, deuten neuere Erkenntnisse auch auf eine Rolle von Oxytocin beim Drogenentzug hin. Opiate hemmen Oxytocin-Neuronen stark, da sie Opioidrezeptoren koexprimieren. Endogene Opioidsysteme kontrollieren Oxytocin unter physiologischen Bedingungen, z.B. Schwangerschaft und Geburt. Oxytocin-Neuronen entwickeln jedoch eine Toleranz und Abhängigkeit gegenüber Opiaten, was bedeutet, dass sie in der Lage sind, ihre physiologischen Rollen auch unter pathologischen Bedingungen aufrechtzuerhalten, zu denen auch Drogenabhängigkeit gehören kann. Auf der anderen Seite bedeutet es auch, dass nach dem Entzug und ähnlich wie bei Dopaminsystemen das gesamte Oxytocin-System dysfunktional ist (vorübergehend oder könnte dauerhaft sein), und dies hat langfristige physiologische und soziale Auswirkungen für diejenigen, die versuchen, sich zurückzuziehen und Drogenkonsumsituationen oder -auslöser zu vermeiden.

Die Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Oxytocin in wichtigen limbischen Hirnregionen eine regulierende Rolle bei der Abschwächung der Drogentoleranz und -abhängigkeit und der Förderung des Drogenentzugs spielt, vermutlich über seine Wirkung auf die mesolimbischen Dopamin-Belohnungswege. Unter Bezugnahme auf unseren ursprünglichen Rahmen scheint es also eine wachsende Zahl von Beweisen zu geben, die darauf hindeuten, dass Dopamin- und Oxytocin-Signalwege zwei potenzielle neuronale Korrelate sein könnten, die Drogenabhängigkeit vermitteln. Zentrale Oxytocinstellen sind ein Bereich der Suchtneurobiologie, der noch nicht vollständig erforscht ist und als potenzielles neuronales Substrat dienen könnte, das möglicherweise für einen pharmakotherapeutischen Nutzen bei der Behandlung von Drogenkonsumstörungen und Entzug genutzt werden könnte.

Behandlungen für Sucht

Die Behandlung von Nikotinabhängigkeit hat mit der Verwendung von Dugs wie Bupropion (hemmt die Erschöpfung der zentralen Dopamin- und Noradrenalin-speicher und antagonisiert Nikotinrezeptoren) 54 und Vareniclin (ahmt die Wirkung von Nikotin nach) einige Erfolge gezeigt, die beide nachweislich die Rauchabstinenz fördern. Derzeit gibt es jedoch keine verfügbaren Pharmakotherapien, die speziell auf andere Formen der Psychostimulanzienabhängigkeit abzielen. Zugelassene Behandlungsmöglichkeiten behandeln lediglich die Symptome, die mit der Sucht verbunden sind. Medikamente allein reichen nicht annähernd aus, um die Drogenabhängigkeit

wirksam zu bekämpfen. Psychotherapie, Selbsthilfe-/Selbsthilfegruppen und gemeindebasierte Projekte wie Drogenmissbrauchsprogramme spielen alle eine äußerst wichtige Rolle bei dem Versuch, Abstinenz bei Drogenkonsumstörungen zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Bei Kokainabhängigkeit wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt und entwickelt, um auf verschiedene Neurotransmitterwege im Gehirn abzielen, wobei sich zentrale GABA- und Dopaminsysteme als potenzielle therapeutische Endpunkte erwiesen haben. Potenzierung der GABAergen Neurotransmission über GABA_{Ein} und GABA_B Rezeptoraktivierung oder Hemmung des Abbaus von GABA haben einige Erfolge bei der Reduzierung des Kokainkonsums bei abhängigen Probanden berichtet. Darüber hinaus haben Medikamente, die die zentrale dopaminerge Aktivität (vermutlich im mesolimbischen System) verstärken, beim Menschen einen gewissen Erfolg gezeigt, was durch eine Zunahme von Urin-Screening-Protokollen belegt wird, die negativ auf Suchtmittel getestet werden. Die derzeitige medikamentöse Therapie der Opioidabhängigkeit ist die orale Verabreichung des Opioid-Analgetikums Methadon. Die Behandlung mit Methadon ist nach wie vor die wirksamste Behandlung für opioidabhängige Patienten und erweist sich als wirksamere Abschreckung vom Heroinkonsum als andere nicht-pharmakologische Methoden wie Entgiftungsprogramme und die Verschreibung von Placebo-Medikamenten. Während Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien, in denen pharmakologische Wirkstoffe verwendet wurden, um beispielsweise den metabolischen Abbau von Alkohol zu stören oder die GABAerge Funktion zu verstärken, sich als vielversprechend in Bezug auf die Verbesserung von Entzugsserscheinungen und die Verringerung des Drogensuchverhaltens erwiesen haben. Die begrenzten verfügbaren Daten und die pharmakologisch induzierten unerwünschten Nebenwirkungen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer explorativer Arbeiten in präklinischen und klinischen Suchtstudien. Vorarbeiten, die die Rolle von Oxytocin bei akutem und langfristigem repetitivem Drogenkonsum untersuchten, haben die Wirksamkeit dieses Neuropeptids bei der Beeinflussung neuroadaptiver Prozesse und letztendlich des Verlangens nach Drogen impliziert. Die intranasale Verabreichung von Oxytocin würde vermutlich dazu beitragen, den hypothalamischen Oxytocinspiegel zu beheben, der bei alkoholabhängigen Probanden erniedrigt ist. Andere Therapien zur Eindämmung eines hohen zentralen Oxytocinspiegels während des Opiatentzugs werden als potenziell nützlich ins Auge gefasst. Vermutlich wäre eine Oxytocin-induzierte Stimulation der mesolimbischen Dopaminwege zur Verbesserung der Stimmung und der Verhaltenssymptome, die mit dem Drogensuchverhalten verbunden sind, und der Entzug zur Stabilisierung des sozialen Verhaltens vorteilhafte Behandlungsstrategien. Letztendlich kann die unterstützende Rolle von Oxytocin bei der psychosozialen Genesung dazu beitragen, die Genesung zu verbessern und die Empfänglichkeit für soziale Unterstützung bei abhängigen Drogenkonsumenten zu erhöhen.

Schwere Depression

Die DSM-IV-Definition von Depression ist das Fortbestehen einer depressiven Stimmung und/oder des Verlusts des Interesses oder der Freude an täglichen Aktivitäten über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen. Es wird berichtet, dass bis zu 10 % der Menschen im Vereinigten Königreich irgendwann in ihrem Leben von Depressionen betroffen sind, und einer von fünfzig leidet an schweren Depressionen. Die Ursachen sind vielfältig und umfassen akute und chronische Erkrankungen sowie die Programmierung von Neugeborenen, die im späteren Leben anfällig für psychische Störungen, einschließlich Depressionen, macht. Darüber hinaus kann es bei Müttern perinatal zu einer schweren Depression kommen (postpartale Psychose), auch mit Folgen für das Kind. Bei anderen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit, der Schizophrenie und der Magersucht ist die Depression aufgrund der neurochemischen Natur der Erkrankung komorbid. Darüber hinaus lösen viele ZNS-Erkrankungen Depressionen aus, weil sie nicht unterstützt werden und sich nicht erholen oder angemessen behandelt werden. Zu den Symptomen einer chronischen oder schweren Depression gehören Gefühle von Traurigkeit, geringes Selbstwertgefühl, Rückzug aus sozialen Situationen, hohe Ängste und schlechte Stressbewältigung.

Eine Hauptursache für Depressionen ist chronischer Stress. Ein zentrales hypothalamisches Zentrum, das Stressreaktionen vermittelt, ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), in der die Expression, Freisetzung und Responsivität des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) und des Vasopressins aus dem PVN verändert sind, was zu einer anhaltenden Fehlregulation des Hypophysen-Adrenocorticotroph-Hormons (ACTH) und der Nebennierenrinden-Glukokortikoide (Cortisol beim Menschen und Corticosteron bei Nagetieren) führt. Chronischer Stress führt zu anhaltenden charakteristischen Veränderungen in Physiologie und Verhalten, die typisch für Depressionen sind. Die typische Hyperkortisolämie und der erhöhte sympathische Hormontonus sind auf stressinduzierte Anpassungen in den limbischen und hypothalamischen Kontrollzentren zurückzuführen, einschließlich einer veränderten Glukokortikoid-Feedback-Kontrolle. Obwohl es viele Anpassungen des Gehirns und des Körpers bei Depressionen gibt und mehrere interagierende Mechanismen vorgeschlagen wurden, die entweder einer Depression zugrunde liegen oder als Folge davon entstehen, zielt diese Übersichtsarbeit der Kürze halber darauf ab, sich nur auf potenzielle Mechanismen zu konzentrieren, an denen Dopamin und Oxytocin beteiligt sind.

Stress oder andere Mechanismen, die sich aus Traumata oder Krankheiten ergeben, verursachen eine Dysregulation der zentralen Monoamine (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin), die wichtige Akteure bei der Vermittlung der unerwünschten Symptome einer Depression sind. Noradrenalin und Serotonin wirken in einer Vielzahl relevanter Hirnregionen, darunter vor allem im PVN, aber die Dopaminaktivität im präfrontalen Kortex, NA, Amygdala und BNST und nicht im Hypothalamus ist mit der Stressreaktion verbunden. Die wichtigsten Dopaminneuronen, die stressempfindlich sind, befinden sich in der VTA und projizieren in kortikale Regionen, so dass die Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex als Reaktion auf eine Vielzahl von Stressoren zunimmt. Daher sind die Auswirkungen von Stress auf die Dopaminfreisetzung und -wirkung in hypothalamischen Kernen wie PVN und SON schwach und die Rolle von Dopamin bei Stress ist meist auf hedonische und belohnungsbezogene Aspekte von Stress beschränkt. Die Analyse menschlicher Hirnregionen mittels Microarray zeigt insbesondere bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und bipolaren Störungen eine abnorme Dopaminregulation im präfrontalen Kortex. Auch die Glutamat- und GABA-Systeme sind dort offensichtlich dysreguliert, so dass es zu einem Zerfall der wichtigsten erregenden und hemmenden Neurotransmitter sowie der Monoamine kommt, und diese Modifikationen können miteinander verbunden sein.

Es gibt eine Vielzahl von Nagetiermodellen für Depressionen und eine Reihe von physiologischen und Verhaltenstests, um wahrnehmbare Komponenten depressiver Symptome zu analysieren. Ein solcher Test ist der Dexamethason-Suppressionstest, der Veränderungen im Glukokortikoid-Feedback zeigt. Mit diesem Ansatz konnte gezeigt werden, dass ein verringertes Dopamin im präfrontalen Kortex mit einer anhaltenden stressinduzierten Verhaltensdepression einhergeht, so dass das dopaminerge System ein potenziell wichtiges Ziel für Therapien für menschliche Depressionen ist. Obwohl seit einiger Zeit bekannt ist, dass eine niedrige Serotoninaktivität im Gehirn den Anpassungen der HPA-Achse bei Depressionen zugrunde liegt, deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass eine damit verbundene Dysfunktion des Dopamin- und Serotoninsystems mit depressiven Störungen verbunden ist.

Wie oben erwähnt (im Abschnitt "Sozialverhalten"), hat Oxytocin eine starke Antistress-Rolle, indem es die sekretorischen und Verhaltensreaktionen der HPA-Achse auf Stress hemmt, hauptsächlich indem es innerhalb des PVN wirkt, um Corticotropin-Releasing-Hormon-Neuronen zu hemmen, obwohl es auch sezerniert wird und Hypophysenhypophysenhormone hemmen kann [66](#). Oxytocin spielt auch eine wichtige Rolle bei der Vermittlung von Angstzuständen, und Oxytocin-Null-Mäuse zeigen ein erhöhtes Angstverhalten [66](#), indem sie im PVN, SON und in der Amygdala wirken. Glukokortikoide wie Corticosteron hemmen magnozelluläre Oxytocin-Neuronen [9](#), so dass bei chronischem Stress und Depressionen die angstlösenden und Antistress-Wirkungen von Oxytocin abgeschwächt werden, was die Wirkung dieses wichtigen Controllers verhindert, und so wird ein Mangel an zentralem Oxytocin mit Depressionen in Verbindung gebracht.

Beim Menschen gibt es einige Hinweise darauf, dass ein niedriger Oxytocinspiegel mit Depressionen bei Frauen korreliert, da die Plasmakonzentrationen reduziert sind, aber dies wurde bei Männern nicht beobachtet. Wenn eine reduzierte Oxytocin-Sekretion eine reduzierte zentrale Oxytocin-Freisetzung bei Frauen widerspiegelt, könnte dies darauf hindeuten, dass das Oxytocin-System besonders bei Frauen anfällig für Stress ist und daher selektive Konsequenzen für die Fortpflanzung und die Pflege und Entwicklung der Nachkommen haben könnte. In Rattenmodellen mit hoher Angst vermittelt Oxytocin verstärkte mütterliche Verhaltens- und Hormonreaktionen auf Stress, möglicherweise in dem Bemühen, den inhärenten Angstphänotyp zu überwinden. Da die Glukokortikoidsekretion sowohl bei Nagetieren als auch bei Frauen vor der Geburt zunimmt und die Oxytocin-Neuronenreaktionen auf Stress in der späten Schwangerschaft gehemmt werden ⁹⁵, ist die Oxytocin-Dysfunktion im mütterlichen Rattengehirn ein Kandidat für die Erklärung der postnatalen Depression. Oxytocin-Neuronen reagieren auch empfindlich auf die sich schnell verändernde perinatale Umgebung von Sexualsteroiden, was das Konzept weiter verstärkt, dass Oxytocin-Neuronen am Auftreten depressiver Symptome beteiligt sind. Darüber hinaus kann die zentrale Oxytocin-Kontrolle der Stressreaktionsfähigkeit auch teilweise vererbt werden, da die wichtigen Oxytocinrezeptor-Expressionsniveaus und -muster im Gehirn anfällig für epigenetische Vererbung sind. Trotz der zahlreichen Studien, die unterschiedliche Rollen für Dopamin und Oxytocin zeigen, sind die Berichte über eine gemeinsame Rolle von Dopamin und Oxytocin bei Depressionen begrenzt und tendenziell negativ, z. B. hat der Dopaminagonist Apomorphin keinen Einfluss auf die periphere Oxytocin-Sekretion bei depressiven Patienten. Dies kann daran liegen, dass die Hauptregionen, in denen Dopamin auf Stress reagiert (d. h. der präfrontale Kortex), sich wenig mit Oxytocinquellen oder -zielen überlappen, obwohl Oxytocin in der VTA wirken kann, möglicherweise auf Dopamin-Somata. Bei chronischem Stress oder Hyperkortisolämie wäre der Antrieb zu Oxytocin-Neuronen eingeschränkt, was eine schützende Wirkung von Oxytocin oder Dopamin gegen Depressionen verhindert. Daher wird in Bezug auf unser Framework ein Mangel an Dopamin-Oxytocin-Interaktion bei Depressionen unter typischen Bedingungen vermutet. Auf der anderen Seite könnte spekuliert werden, dass in physiologischen Zuständen, in denen das Oxytocin-System stark aktiviert ist, wie z. B. bei der Geburt, diese erhöhte Oxytocin-Wirkung in PVN, SON, Amygdala und BNST die Dopamin-Signalgebung stärker beeinflussen und/oder über eine Schwelle steigen würde, die VTA-Dopamin-Neuronen aktiviert. Im Gegensatz zu Dopamin deuten starke Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung von Oxytocin über Serotonin in einem Mausmodell für Depressionen hin. Somit könnte Oxytocin nach wie vor ein relevantes Ziel für therapeutische Interventionen bei Angst- und Depressionsstörungen sein.

Behandlungen von Depressionen

Zu den aktuellen Medikamenten zur Behandlung von Depressionen gehören die trizyklischen Antidepressiva, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Monoaminoxidase-Hemmer und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Neuere Entwicklungen haben jedoch das Potenzial von Dopamin-Wiederaufnahmehemmern, entweder allein oder in Kombination mit Serotonin- und/oder Noradrenalin-Aufnahmehemmern, bei der Behandlung von Depressionen und schweren depressiven Störungen gezeigt. Rattenmodelle und aktuelle klinische Studien (clinicaltrials.gov) deuten darauf hin, dass Dopaminagonisten auch wirksame Antidepressiva sind, die teilweise über Serotonin-Mechanismen wirken. Oxytocin ist jedoch noch kein pharmakologisches Ziel, obwohl die intranasale Oxytocin-Behandlung das Potenzial hat, depressionsbedingte Symptome bei Männern zu reduzieren. Da die derzeitige medikamentöse Hauptbehandlung von Depressionen, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, bei einer großen Mehrheit der Patienten nicht oder nur verzögert zur Linderung der Symptome beiträgt, könnte die Wechselwirkung zwischen Oxytocin-Serotonin oder Oxytocin-Dopamin-Serotonin möglicherweise weiter genutzt werden, um neue Behandlungen für schwere Depressionen zu entwickeln.

Schlussfolgerung

Dopamin und Oxytocin sind zwei wichtige zentral wirkende Wirkstoffe mit weit verbreiteten Funktionen im Gehirn. Viele der besprochenen Verhaltensstörungen sind mit einer Oxytocin- und/oder Dopamin-Dysregulation assoziiert. Während beide an der Vermittlung organischer Funktionen wie der Erektion des Penis beteiligt sind, können Störungen eines dieser Signalwege einen deutlichen Einfluss auf nachgelagerte neuronale Prozesse haben, was zu tiefgreifenden Defiziten im Sozialverhalten und zur Etablierung veränderter Verhaltenszustände (z. B. sozialer Rückzug und chronischer Drogenkonsum) führen kann. Wir stellen fest, dass Dopamin und Oxytocin in einer bidirektionalen Weise wirken und organische Funktionen wie die Erektion des Penis (Dopamin-Oxytocin) und die verstärkenden/belohnenden Eigenschaften von sozialem und süchtigem Verhalten (Oxytocin-Dopamin) antreiben können. Diese beiden Neuromodulatoren dienen als potenzielle neuronale Korrelate, die ein viel größeres neuronales Netzwerk bilden, das aus mehreren neurochemischen Signalwegen und komplizierten Schaltkreisen besteht. Der Versuch, einen Zusammenhang zwischen Dopamin und Oxytocin in normalen und pathologischen Kontexten zu beschreiben, bleibt ein riesiges Unterfangen. Es werden jedoch Fortschritte erzielt, die weitere und gründlichere Untersuchungen erfordern. Zusammenfassung der Dopamin- und Oxytocin-Beteiligung an Sozialverhalten und Verhaltensstörungen. Zusammenfassung potenzieller Dopamin- und Oxytocin-Interaktionen, die sozio-affiliativen Verhaltensweisen und nachfolgenden Verhaltensstörungen zugrunde liegen. Zentrale Oxytocin-Neuronen, die durch den Inzertohypothalamus (ZI) Dopamin-Input aktiviert werden, und mesolimbische Dopamin-Signalwege, die durch die hypothalamische und limbische Oxytocin-Freisetzung gesteuert werden, bilden einen Teil der neuronalen Schaltkreise, die das soziale Verhalten steuern. Störungen oder Veränderungen in diesen neurochemischen Signalwegen können zum Teil pathophysiologische Mechanismen untermauern, die zu organischen Funktionen wie erektiler Dysfunktion beitragen, aber auch eine Reihe von sozialen Parametern negativ beeinflussen, was zur Entwicklung tiefgreifender Verhaltensstörungen führen kann. NA, Nucleus accumbens; ZI, MPOA, medialer präoptischer Kern; PVN, paraventriculärer Kern; SON, Nucleus supraopticus; AMG, Amygdala; VTA, ventraler tegmentaler Bereich; HC, Hippocampus; OB, Riolfatoriumskolben; CP, caudatus putamen; PFC, präfrontaler Kortex.