

Oxytocin: Narrativer Expertenbericht über aktuelle Perspektiven auf die Beziehung zu anderen Neurotransmittern und die Auswirkungen auf die wichtigsten psychiatrischen Störungen

Medicina 2022, 58(7), 923; <https://doi.org/10.3390/medicina58070923> Veröffentlicht: 11. Juli 2022

Abstrakt

Oxytocin ist ein zyklisches Neuropeptid, das hauptsächlich im Hypothalamus produziert wird und eine wichtige neuromodulatorische Rolle für andere Neurotransmittersysteme spielt, mit einem Einfluss auf das Verhalten, die Reaktion auf Gefahr, Stress und komplexe soziale Interaktionen, wie Paarbindung und Kinderbetreuung. Diese narrative Expertenübersicht untersucht die Literatur zu Oxytocin als Gehirnhormon. Wir konzentrierten uns auf die Struktur, Verteilung, Genetik und das Oxytocinrezeptorsystem sowie auf die Beziehung von Oxytocin zu anderen Neurotransmittern und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die wichtigsten psychiatrischen Störungen. Der Oxytocinspiegel wurde im Laufe der Zeit mit psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, wobei sich zahlreiche Studien auf Oxytocin und die Pathophysiologie der wichtigsten psychiatrischen Störungen wie Autismus, Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen, Stimmungs- und Essstörungen konzentrierten. Wir heben die Rolle hervor, die Oxytocin bei der Verbesserung von Symptomen wie Angstzuständen, Depressionen und sozialem Verhalten spielt, wie die Literatur nahelegt. Risikofaktoren und Ursachen für psychiatrische Störungen reichen von genetischen bis hin zu umweltbedingten und sozialen Faktoren. Oxytocin könnte sich auf Letzteres auswirken, da es mit anderen Neurotransmittersystemen verbunden ist, die für die Integration verschiedener Situationen während der Entwicklungsphasen von Individuen verantwortlich sind. Außerdem spielen diese Systeme eine wichtige Rolle bei der Reaktion des Körpers auf Stressoren oder die Bindung zu anderen und helfen bei der Bildung sozialer Unterstützungsgruppen, die die Genesung in vielen Situationen beschleunigen können. Oxytocin hat das Potenzial, ein Schlüsseltherapeutikum für zukünftige Behandlungs- und Präventionsstrategien bei den wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen zu werden.

1. Einleitung

Oxytocin ist ein Hormon, das im Hypothalamus von den magnozellulareren Kernen produziert und vom hinteren Hypophysen gespeichert und ausgeschüttet wird und eine überwiegend neuromodulatorische Rolle im zentralen Nervensystem und in peripheren Geweben spielt. Strukturell gesehen ist Oxytocin ein Polypeptid mit neun Aminosäuren, das als inaktive Vorstufe (Prooxyfizin) synthetisiert wird. Es besteht aus einer längeren Sequenz von Aminosäuren, die in Oxytocin und Neurophysin gespalten werden. Die Rolle von Neurophysin besteht darin, Oxytocin in bestimmten Vesikeln zu transportieren und zu speichern, von wo aus es im systemischen Kreislauf freigesetzt wird, wenn bestimmte spezifische Nervenimpulse ausgelöst werden [1]. Als Reaktion auf verschiedene Reize im geburtshilflichen Bereich, wie Stillen, Geburt, Stillzeit, aber auch nicht-geburtshilfliche Reize, einschließlich verschiedener Arten von Stressfaktoren, wird Oxytocin aus der Hypophyse in den peripheren Kreislauf freigesetzt, wo es seine spezifische Wirkung ausübt, indem es an seine Rezeptoren bindet. Es ist wichtig zu beachten, dass es andere Möglichkeiten gibt, Oxytocin zentral freizusetzen.

Es kommt zu einer intranukleären Freisetzung von Oxytocin, aber auch zu einer Freisetzung durch die Dendriten und Zellkörper des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventriculus. Von diesem Niveau aus gelangt Oxytocin in den Hypothalamus, wo es wahrscheinlich als Autorezeptor fungiert, aber auch in anderen entfernten Bereichen des zentralen Nervensystems existiert und ein riesiges Netzwerk zentraler Oxytocin-Rezeptoren beeinflusst [2]. Auch die limbischen Regionen und der Hirnstamm erhalten eine direkte Innervation der Oxytocin-Fasern. Das Phänomen der lokalen

Oxytocin-Freisetzung wurde auch in Bereichen wie der Amygdala identifiziert, mit besonderer Relevanz und Assoziation für Stresssituationen [3]. Darüber hinaus wurden andere Gehirnstellen identifiziert, die Oxytocin produzieren. Dazu gehören der paraventriculäre Kern mit Projektionen zu anderen Bereichen des Gehirns und auch zum Rückenmark und zum Nucleus accumbens oder dem ventralen tegmentalalen Bereich. Oxytocin wird auch in peripheren Geweben produziert, in denen auch Oxytocinrezeptoren identifiziert wurden. Die Bereiche, die an der lokalen Produktion von Oxytocin beteiligt sind, sind äußerst vielfältig, einschließlich der Bauchspeicheldrüse und des Magen-Darm-Trakts, und gehen weit über den gynäkologischen Bereich hinaus, was auf die Vielzahl biologischer Prozesse hindeutet, an denen Oxytocin beteiligt ist, verglichen mit dem, was ursprünglich bei seiner Entdeckung angenommen wurde [4].

Oxytocin wird als inaktives Neuropeptid synthetisiert. Der Prozess der Aktivierung von Oxytocin beinhaltet die enzymatische Spaltung in kleinere Fragmente des Vorläufers Oxytocin, und unter diesen Fragmenten befindet sich das Oxytocin-tragende Protein Neurophysin 1, das zusammen mit Oxytocin in Vesikeln zu ihren Freisetzungstellen transportiert wird. Der letzte Schritt in der enzymatischen Hydrolyse des Oxytocin-Vorläufers wird durch die alpha-amidierende Monooxygenase Peptidylglycin vermittelt, die Ascorbinsäure als Cofaktor benötigt [5]. Oxytocin wird in der Leber und im Plasma mit Hilfe von Oxytocinasen und einem viel geringeren Prozentsatz in den Brustdrüsen verstoffwechselt. Oxytocin entfaltet seine Wirkung im Verdauungssystem, in den Fortpflanzungsorganen (Gebärmutter, Eierstock, Hoden, Plazenta, Amnion, Gelbkörper und Brustdrüse), wo es für die Fortpflanzung relevant ist, im Herz-Kreislauf-System (Herz und Gefäßendothel), in der Niere, wo es eine Rolle bei der hydroelektrolytischen Regulation spielt, und im Muskel- und Fettgewebe, wo es in Stoffwechselprozesse eingreift [6, 7].

Ein erhöhter Oxytocinspiegel im zentralen Nervensystem kann pharmakologisch mit verschiedenen Verabreichungswegen von Oxytocin-Analoga oder durch Verhaltensstrategien wie Musiktherapie, körperliche Aktivitäten, sanfte Berührungen, Massagen oder die Interaktion mit Hunden und Katzen erreicht werden [8,9].

2. Oxytocin und das zentrale Nervensystem

Obwohl endogenes Oxytocin die Blut-Hirn-Schranke nicht leicht zu überwinden scheint, kann zirkulierendes Oxytocin in das Rückenmark eindringen oder den Vagusnerv stimulieren. Darüber hinaus kann exogenes Oxytocin die endogene hypothalamische Oxytocin-Sekretion stimulieren, der Mechanismus, durch den diese Stimulation erreicht wird, ist jedoch noch nicht geklärt [10]. Es kann spekuliert werden, dass exogenes Oxytocin über Oxytocin-Autorezeptoren in den Hypothalamuskernen oder indirekt über periphere Oxytocinrezeptoren wirkt [11]. Die zentralen Wirkungen von Oxytocin sind vielfältig und polymorph; Obwohl es beträchtliche Forschungsarbeiten gibt, die versuchen, die Auswirkungen des Oxytocin-Systems aufzuklären, sind wir noch weit davon entfernt, die klaren Rollen und Mechanismen dieses Systems vollständig zu verstehen. Im Allgemeinen können wir sagen, dass Oxytocin einige neuroendokrine Reflexe moduliert und an der Etablierung komplexer sozialer Verhaltensweisen oder der Koordination von Verhaltensweisen im Zusammenhang mit Fortpflanzung, Partnerwahl, Kinderbetreuung oder dem Leben in Gemeinschaften beteiligt ist. Zum Beispiel sind Oxytocin-Rezeptoren, die sich im paraventriculären Kern befinden, an der Regulierung der sexuellen Reaktionen von männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen beteiligt [12]. Oxytocin übt auch starke Anti-Stress-Wirkungen aus und hat modulatorische Wirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [13,14].

Das Oxytocin-System ist an sozialem Verhalten beteiligt, indem es affiliatives Verhalten unterstützt. Oxytocin ist auch wichtig für gruppenbezogene Verhaltensweisen und die Auswahl der Einstellung gegenüber einem Fremden oder Gruppenmitglied. Die exogene Verabreichung von Oxytocin intensiviert das prosoziale Verhalten und erhöht es bei einer Vielzahl von Spezies, darunter Primaten, Ratten, Schweine und Schafe [15,16,17,18,19,20]. Beim Menschen erhöht die intranasale Verabreichung von Oxytocin prosoziale Verhaltensweisen wie Großzügigkeit, Selbstvertrauen, Sehkraft und die Fähigkeit, auf die emotionalen Zustände anderer zu schließen. Darüber hinaus haben

Oxytocin-Dosierungen im Plasma beim Menschen einen Zusammenhang zwischen dem Oxytocinspiegel und Eltern-Kind-Beziehungen, romantischen Gefühlen von Liebe und Vertrauen, Empathie und anschließender Großzügigkeit gegenüber Fremden gezeigt. Diese prosozialen Effekte werden nicht in allen Studien berichtet. Einige Untersuchungen haben jedoch berichtet, dass Oxytocin nachteilige soziale Reaktionen hervorrufen kann, insbesondere wenn sich die Probanden in einem feindlichen sozialen Umfeld befinden [21]. Es ist klar, dass Oxytocin mehrere physiologische Rollen hat, die noch nicht vollständig untersucht und verstanden wurden, und Studien, die im Bereich der Psychiatrie zu verschiedenen psychischen Erkrankungen durchgeführt wurden, bestätigen dies.

3. Der Oxytocin-Rezeptor

Der Oxytocin-Rezeptor ist an die IG-Klasse von Proteinen gekoppelt und hat eine proteische Struktur, die aus 388 Aminosäuren mit 7 Transmembrandomänen besteht. Die beiden Enden des Oxytocinrezeptors werden durch die extrazelluläre N-terminale Domäne, die als relativ klein beschrieben wurde, und die C-terminale intrazelluläre Domäne, die mäßig groß ist, mit ihrer intrazellulären Domäne auf der Oberfläche repräsentiert, auf der Phosphorylierungsstellen identifiziert wurden, die für die enzymatische Aktivierung wichtig sind. Der aktivierte Rezeptor ist mit dem IG-Protein und der C-beta-Phospholipase gekoppelt und aktiviert ein sekundäres Botenstoffsystem. Der Typ des sekundären Botenstoffs ist im zentralen Nervensystem noch nicht bekannt, während es in peripheren Strukturen mehrere Arten von sekundären Botenstoffen gibt, darunter auch Phosphatidylinositol [22]. Die Stimulation von Oxytocin-Rezeptoren, die funktionell an das G-Protein (Gq/11α) gekoppelt sind, bestimmt zusätzlich die Aktivität der Phospholipase C-Isoform β. Diese Aktivierungskette erzeugt außerdem Inositoltrisphosphat und 1,2-Diacylglycerin. Inositoltrisphosphat löst die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Ablagerungen aus, während Diacylglycerin die Proteinkinase C stimuliert, die verschiedene Proteine durch Phosphorylierung aktiviert.

Erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel können zur Bildung von Calmodulin-Komplexen führen, die die Stickstoffmonoxid-Synthetase sowohl zentral als auch peripher (z. B. im Endothel) aktivieren. Stickstoffmonoxid wiederum regt die Guanylatcyclase zur Bildung des cGMP-Komplexes an. In der glatten Muskelfaser löst das Calmodulin-System die Aktivierung von Myosin aus, das die Kontraktion der glatten Muskulatur einleitet [22]. Diese oben beschriebenen molekularen Prozesse laufen auch in Myoepithelzellen innerhalb des Myometriums oder in der Brustdrüse ab und verursachen den Ausstoß von Milch. Im zentralen Nervensystem sind erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel mit einer erhöhten zellulären Erregbarkeit und der Förderung der Gentranskription und Proteinsynthese verbunden. Das Gen, das für den menschlichen Oxytocin-Rezeptor kodiert, wurde erstmals 1992 von Kimura et al. isoliert und identifiziert. Das Gen, das für den Oxytocin-Rezeptor kodiert, befand sich auf dem menschlichen Chromosom 3p25-3p26.2 [23]. Deskriptiv enthält das Oxytocinrezeptor-Gen drei Introns und vier Exons. Die Exons 1 und 2 entsprechen der uncodierten Region, während die Exons 3 und 4 für die Aminosäuren des Oxytocinrezeptors kodieren, und Exon 4 allein enthält die kodierende Sequenz für den terminalen Teil der siebten Transmembrandomäne sowie die gesamte uncodierte Region, einschließlich der Polyadenylierungssignale. Intron 3 ist mit 12 kb das größte und an der Spaltung beteiligt, da es die Region unmittelbar nach der Transmembrandomäne kodiert [15]. Nachdem die genkodierenden Strukturen für den menschlichen Oxytocinrezeptor identifiziert worden waren, folgten die kodierenden Sequenzen für den Oxytocinrezeptor in anderen Tieren, darunter Schweine, Ratten, Schafe, Rinder, Mäuse und Rhesusaffen [15,16,17,18,19,20]. Betrachtet man die Ergebnisse der Studien zum Oxytocin-Rezeptor bei mehreren Tierarten, so zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Struktur des Oxytocin-Rezeptors zwischen den Spezies gibt. Derzeit gibt es Daten, die die Tatsache unterstützen, dass es strukturell nur einen Typ von Oxytocinrezeptor bei allen Arten gibt und die Unterschiede zwischen den Arten in Bezug auf den Oxytocinrezeptor nur im Verteilungsmuster liegen. Ein weiteres wichtiges Konzept, das den Oxytocin-Rezeptor zwischen den Spezies unterscheidet, sind die Unterschiede in der Regulation des Oxytocin-Rezeptors bei verschiedenen Spezies, was dazu führt, dass verschiedene interne oder externe Faktoren, wie

Hormone oder Neurotransmitter, oder Umweltfaktoren typische Muster der Rezeptorverteilung bestimmen [24].

Die Anzahl der Rezeptoren variiert bei ein und demselben Individuum in verschiedenen Stadien seines Lebens und spielt eine Schlüsselrolle bei biologischen Ereignissen im Zusammenhang mit der Fortpflanzungsfunktion wie Fortpflanzung, Schwangerschaft oder Stillzeit in der Dynamik des Oxytocin-Systems. Diese Veränderungen im Körper führen zu einer erhöhten Expression von Oxytocin-Rezeptoren, sowohl peripher als auch in verschiedenen Bereichen des Gehirns. Die Bedingung für den hochaffinen Rezeptor erfordert sowohl Mg^{2+} als auch Cholesterin, die wahrscheinlich als allosterische Modulatoren fungieren. Die Funktion und physiologische Regulation des Oxytocin-Systems sind in hohem Maße von Steroiden abhängig. Die Bindungsregion des Rezeptoragonisten scheint ein Bereich zu sein, der der Mutagenese und der molekularen Modellierung unterliegt und sich von der Bindungsstelle des Antagonisten unterscheidet [25,26,27].

Einige genetische Varianten des Oxytocin-Systems können bei psychischen Erkrankungen von besonderer Bedeutung sein. Die Variation des Oxytocinrezeptor-Gens kann die Signaleigenschaften von Oxytocin-Rezeptoren modulieren. So gehört eine der Varianten des Oxytocin-Gens, *rs53576*, die sich im dritten Intron des Gens befindet, zu den am besten untersuchten Varianten des Oxytocinrezeptor-Gens, und es scheint, dass sie auf einen Phänotyp hinweisen könnte, der für Stress prädisponiert ist. Die SNP-Variante *rs53576* hat drei Arten von Allelen: GG, AG und AA. Basierend auf verschiedenen Studien wurde die Hypothese aufgestellt, dass das *G rs53576-Allel*, das beim Menschen mit dem Oxytocinspiegel assoziiert ist, bei prosozialem Verhalten von Vorteil ist, aber in einigen Studien wurde auch festgestellt, dass es mit maladaptivem Verhalten assoziiert ist [28]. Obwohl der Mechanismus, durch den Oxytocinrezeptorvarianten verschiedene Merkmale bei Probanden beeinflussen, noch unklar ist, war der GG-Genotyp mit einer Abnahme der Oxytocinrezeptor-DNA-Methylierung verbunden, die eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Umweltstress bietet, insbesondere während der Entwicklungsstadien beim Menschen [29]. In verschiedenen Verhaltensstudien scheinen A-Allel-Träger eine höhere Stressempfindlichkeit zu haben, wenn soziale Unterstützung geleistet wird, weniger soziale Fähigkeiten, weniger Optimismus, ein geringeres Selbstwertgefühl und gleichzeitig ein höheres Risiko für psychische Erkrankungen zu haben als Menschen mit dem GG-Allel [28,30,31]. Andere Beweise, die die Assoziation des AA-Allels mit der Anfälligkeit für Stress unterstützen, stammen ebenfalls von Tost und seinen Mitarbeitern, die gezeigt haben, dass Menschen, die das A-Allel tragen, eine strukturelle Verringerung des Volumens des Hypothalamus und eine erhöhte Konnektivität zwischen dem Hypothalamus, der Amygdala und dem dorsalen Teil des anterioren cingulären Kortex aufweisen [28].

Oxytocin-Rezeptoren wurden mit Hilfe von Autoradiographie-Techniken des Rezeptors und durch ihre Expression von mRNA in verschiedenen Bereichen des Gehirns identifiziert. Einige Hirnregionen wurden spezifisch mit einer höheren Oxytocinrezeptordichte identifiziert, darunter Riechkolben, vorderer Riechkern, Riechtuberkel, Nucleus acumbens, prälimbischer Kortex, ventrales Subiculum, zentraler Kern der Amygdala, ventromedialer Hypothalamuskern, cingulärer Kortex, der dorsale motorische Kern des Vagusnervs und der Nucleus solitarius. [32]. Studien zeigen, dass der Oxytocin-Rezeptor im Gehirn weit verbreitet ist, mit Expression in verschiedenen Bereichen des Gehirns, einschließlich Neuronen in den olfaktorischen Verarbeitungsregionen (Riechkerne und piriformer Kortex), im limbischen Gehirn (einschließlich der Amygdala, des Septums und des präoptischen medialen Kerns), im Hippocampus und Hypothalamus, im Hirnstamm (einschließlich des Gleichgewichts nervs, die motorischen und sensorischen Kerne der Hirnnerven, die die sensorischen und motorischen Funktionen des Gesichts und des Mundes regulieren, und die autonomen Zentren, wie z. B. der Nucleus solitarius). Die höchste Dichte an Oxytocinrezeptoren ist im ventromedialen Hypothalamus vorhanden [33]. Dieses Verteilungsmuster deutet auch auf die besondere Rolle hin, die das Oxytocin-System bei der Beziehung und Anpassung an die Umwelt und den spezifischen sozialen Kontext spielt.

Oxytocin-Rezeptoren sind auch in den peripheren Geweben weit verbreitet, in Bereichen, die auch an der Regulierung der Homöostase beteiligt sind. So finden sich Oxytocin-Rezeptoren in den Eierstöcken, Hoden, Nebennieren, Gebärmutter, Brustdrüse, Leber und Fettzellen, aber auch im Kreislaufsystem [20]. Die Rollen, die mit der peripheren Verteilung verbunden sind, sind besser

bekannt und leichter zu untersuchen als die Relevanz des Systems für neuropsychische Prozesse, daher die Bedeutung der Aufklärung der neurobiologischen Prozesse, an denen das Oxytocin-System beteiligt ist. Die wichtige und vielseitige Rolle des Oxytocin-Systems im Individuum wird auch durch die Unterschiede in seiner Verteilung bei verschiedenen Säugetierarten unterstützt. Es scheint auch, dass es Unterschiede zwischen den Unterarten in der Regulation des Oxytocin-Rezeptors gibt, so dass eine Vielzahl von Faktoren typische Verteilungsmuster dieser Rezeptoren bestimmen können. Im Fall von Prärie- und Bergmäusen zum Beispiel stimmt die unterschiedliche Verteilung der Oxytocinrezeptoren mit wichtigen Unterschieden im Sozialzugehörigkeitsverhalten überein. Die Verteilung des Oxytocin-Rezeptors wurde in zwei Arten von Feldmäusen verglichen und durch den Vergleich der Verteilung der Oxytocin-Typ-Rezeptoren mit zwei anderen Unterarten von Feldmäusen bestätigt. Bei Präriemäusen war die Dichte der Oxytocinrezeptoren im prälimbischen Kortex, im Kern der terminalen Stria, im Nucleus accumbens, im mittleren Kern des Thalamus und in den lateralen Bereichen der Amygdala am höchsten. Diese Hirnregionen zeigten eine geringere Ligandenbindung in Feldmäusen, bei denen sich Oxytocinrezeptoren überwiegend im lateralen Septum, im ventromedialen Kern des Hypothalamus und im kortikalen Kern der Amygdala befanden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verteilung des Oxytocin-Systems ein wichtiger Mechanismus in der Evolution verschiedener Arten ist, um sich an den sozialen Kontext und das Zugehörigkeitsverhalten anzupassen [34].

In Bezug auf die Ligandenselektivität weist der Oxytocinrezeptor ein schlechtes Selektivitätsprofil auf. Von der gesamten Struktur des Rezeptors ist das, was die Selektivität ergibt, der zyklische Teil des Rezeptors und das aminotermine Ende. Die aminotermine Domäne und die erste extrazelluläre Schleife des Oxytocinrezeptors scheinen mit dem carboxyterminalen linearen Tripeptidteil der Oxytocinstruktur zu interagieren, während die zweite extrazelluläre Rezeptorschleife mit der zyklischen Domäne von Oxytocin zu interagieren scheint [35].

Oxytocin scheint auch den Prozess der Partnerwahl zu vermitteln, indem es relevante soziale Informationen sammelt. Die Wahl der Partner könnte auch durch vergangene und gegenwärtige soziale Erfahrungen beeinflusst werden. Die Entscheidungen über die Wahl des Partners eines Individuums können durch das beeinflusst werden, was von der sozialen Gruppe als wünschenswert erachtet wird, oder sogar durch den Mechanismus des "Kopierens" beeinflusst werden, bei dem das Erkennen potenzieller Partner durch die Beobachtung der von einem anderen Subjekt getroffenen Entscheidungen erfolgt; Der Vorgang wird als "Partner Choice Copy" bezeichnet. Es scheint, dass sich die neurobiologischen Mechanismen, die diesem Entscheidungsprozess zugrunde liegen, auf Oxytocin konzentrieren könnten, das relevante soziale Informationen verarbeitet und bestimmte Entscheidungen bei der Partnerwahl begünstigt [36]. Die zentralen Wirkungen von Oxytocin reichen von der Modulation neuroendokriner Reflexe bis hin zur Etablierung komplexer Sozial- und Bindungsverhaltensweisen im Zusammenhang mit Fortpflanzung und Kinderbetreuung. Oxytocin übt auch starke Anti-Stress-Effekte aus, die die Paarbindung erleichtern können. Insgesamt ist die Modulation von Sexualhormonen eines der wichtigsten Merkmale des Oxytocin-Systems. Oxytocin-Rezeptoren, die sich im paraventriculären Kern befinden, sind an der Regulierung der männlichen und weiblichen sexuellen Reaktionen beteiligt. Aus all diesen Daten über das Oxytocin-System geht hervor, dass Oxytocin mehrere physiologische Rollen hat, die noch nicht vollständig untersucht wurden. Der zentrale oxytocinerge Schaltkreis verbindet Bereiche des Hypothalamus (paraventriculärer Kern) mit dem ventralen tegmentalen Bereich über dopaminerge Neuronen und bildet den mesolimbischen Weg. Die Aktivierung dieses mesolimbischen Signalwegs durch Oxytocin und durch seine Interaktion mit dopaminergen Kernen führt dazu, dass Oxytocin besondere Auswirkungen auf die Erleichterung des sexuellen und sozialen Verhaltens hat. Das Oxytocin-Rezeptor-Gen wird in verschiedenen Geweben unterschiedlich exprimiert. Zum Beispiel korreliert der Oxytocinrezeptor in der Gebärmutter oder im Hypothalamus mit dem Spiegel von Sexualsteroiden, ist aber besonders mit Östradiol korreliert. Das Oxytocinrezeptor-Gen wird auch durch Interferon- γ moduliert, wie eine In-vivo-Studie zeigte, die ergab, dass Interferon- γ die Produktion von Oxytocinrezeptor-mRNA unterdrückt [37].

4. Zusammenhänge zwischen Oxytocin und Neurotransmittern bei affektiven Störungen

Die Vorstellung, dass Oxytocin ein Vermittler für andere Neurotransmittersysteme ist und dass seine Schlüsselrolle darin bestehen könnte, die Wirkungen anderer Moleküle zu integrieren, wurde von vielen Forschern spekuliert, die die komplexe Verbindung zwischen dem oxytocinergen System und verschiedenen Neurotransmittern in mehreren Experimenten untersucht haben. Die neuromodulatorische Rolle wird durch die differenzierten Wirkungen von Oxytocin spekuliert, einschließlich sozialer, emotionaler und verhaltensbezogener Effekte, die sich je nach Kontext der experimentellen Situation, aber auch von verschiedenen anderen Faktoren stark unterscheiden. Diese affektiven Trageereignisse haben eine gewisse Relevanz für die Aktivierung des Oxytocin-Systems, wenn sie vom Subjekt mit bestimmten Bedeutungen versehen werden. So lösen Reize, die von der Versuchsperson als potenziell gefährlich interpretiert werden können, wie z. B. die Anwesenheit eines Fremden oder einer Person mit Eigenschaften, die auf Misstrauen hindeuten, oder eine feindselige Umgebung eine völlig andere Oxytocin-vermittelte Reaktion aus als die Anwesenheit einer sehr nahen Person oder positiver Gesichtsausdrücke, die auf eine freundliche Umgebung hindeuten. Die Tatsache, dass Oxytocin unterschiedliche Reaktionen hervorrufen kann, je nachdem, wie die Umgebung vom Probanden wahrgenommen wird, basiert auf der Hypothese, dass Oxytocin seine Rolle indirekt spielt und die Aktivität mehrerer Neurotransmittersysteme orchestriert [38,39].

4.1. Oxytocin und das glutamaterge System

Zusammen gelten Glutamat, Oxytocin und GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als die wichtigsten Neurotransmitter und Neuromodulatoren in Stress-, Gefahren- oder Konfliktsituationen, aber sie spielen auch eine Rolle bei neuen Lebensereignissen, die eine Anpassung erzwingen. Diese Moleküle spielen eine wesentliche adaptive Rolle, und Störungen in der Funktionalität dieses Systems können zu negativen Folgen der Funktion führen, insbesondere in der Situation, in der der Körper in der Lage sein sollte, sich zu verteidigen. Mit anderen Worten, ihre primäre Rolle manifestiert sich vor allem dann, wenn die schädlichen Bedingungen die Anpassungsfähigkeit des Körpers übersteigen. Wenn der Körper angesichts des Stressors versagt, treten pathophysiologische Veränderungen wie Entzündungen, oxidativer Stress, Gewebedegeneration oder -schädigung oder zelluläre Apoptose auf. Diese durch Erschöpfung verursachten Veränderungen werden durch Glutamat vermittelt, das im präfrontalen Kortex freigesetzt wird. Unter intensiven Stressbedingungen werden sehr große Mengen an Glutamat freigesetzt, die toxische Wirkungen haben, insbesondere auf Neuronen, was zu Degeneration und neuronalem Tod führt. Studien zeigen, dass Oxytocin in Stresssituationen eine modulierende Rolle spielen kann, indem es die Gefahrenwahrnehmung des Einzelnen emotional moduliert. Oxytocin kann das Gefühl der Angst im Allgemeinen lindern, hat aber auch eine adaptive Rolle bei Stress, die mit dem glutamatergen System zusammenhängen könnte. Es scheint auch ein Muster der Oxytocinrezeptorverteilung zu geben, das auf eine Kollokation mit den glutamatergen Rezeptoren hinweist. Studien haben gezeigt, dass Stressexposition die Expression von Oxytocin in den suprachiasmatischen und paraventriculären Kernen des Hypothalamus erhöht [40,41,42]. Es scheint, dass Oxytocin im Gegensatz zur zytotoxischen Wirkung von Glutamat neuroprotektive Wirkungen hat, indem es die neuronale Resistenz gegen verschiedene Toxine erhöht. Dies wurde in Studien mit fetaler Hypoxie nachgewiesen [43]. Die antagonistisierende Wirkung von Glutamat wird auch durch das Kollokalisationsmuster der beiden Neurotransmittersysteme unterstützt. All diese Daten unterstützen die Tatsache, dass Glutamat und Oxytocin von besonderer Bedeutung für die Reaktion des Körpers auf Psychostressfaktoren sind.

Es ist bekannt, dass Glutamatrezeptoren wie N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) aktiv am Lernen und Gedächtnis beteiligt sind. Wie sie am Informationsretentionsprozess beteiligt sind, hängt von der Proteinkinase C ab, die durch den erhöhten Einstrom von Ca²⁺ aus der extrazellulären Ebene aktiviert wird, was zu einer Reihe von intrazellulären Reaktionen führt, die zur Gedächtnisbildung führen. In einer experimentellen In-vitro-Umgebung reduziert die Anwendung einer relativ hohen Konzentration von Oxytocin (>1 µM) den Einstrom von molekularem Kalzium aufgrund der Stimulation von NMDA-Rezeptoren über Glutamat. Im selben Experiment verringerte Oxytocin auch die Bindung eines Liganden ([³H] 4-beta-Phorbol 12,13-Dibutyrat) an NMDA-Rezeptoren, was die Translokation der Proteinkinase C innerhalb der Zellmembran demonstriert. All diese Daten deuten darauf hin, dass

Oxytocin die Aktivität von NMDA-Rezeptoren reduziert und Gedächtnis- und Lernprozesse beeinträchtigen kann [44].

Eine Doppelblindstudie, in der die Beteiligung von Oxytocin an der Gedächtnisbildung getestet wurde, wurde an 38 Männern durchgeführt, die entweder intranasales Oxytocin (24 IE) oder ein Placebo vor dem zufälligen Lernen erhielten. Die erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, dass Oxytocin die Lernleistung im Vergleich zum Placebo signifikant beeinflusste und dass dieses Ergebnis nicht durch die Art der verwendeten Stimuli (assoziiert oder nicht mit dem Fortpflanzungskonzept) beeinflusst wird [45]. Neuropeptide wie Oxytocin oder Vasopressin wirken als Neuromodulatoren auf Neurotransmitter wie Glutamat oder GABA, nur bei höheren Stimulationsfrequenzen. Glutamaterge Neurone im paraventriculären Kern sind ebenfalls an der Steuerung der Oxytocinausschüttung beteiligt [46].

Die von Yoshida und seinen Mitarbeitern erzielten Ergebnisse deuten darauf hin, dass es eine Störung des Oxytocin-Systems bei Probanden mit einem depressiven und ängstlichen Phänotyp geben kann, aber gleichzeitig eine Störung der Freisetzung von Glutamat aufgrund der Verabreichung von Oxytocin-Agonisten das Stressverhalten nur bei pathologischen Probanden und nicht bei normalen Probanden verbessert. Die Autoren der Studie spekulieren über den potenziellen Nutzen von Oxytocinrezeptor-Agonisten bei der Behandlung von stressbedingten psychiatrischen Störungen im Erwachsenenalter [47].

4.2. Oxytocin und die HPA-Achse

Oxytocin kann eine modulierende Rolle bei Stressreaktionen spielen. Zusammenfassend könnte Oxytocin auf biologischer Ebene die Reaktivität von Cortisol und Zytokinen modulieren, während das Oxytocin-System auf sozialer Ebene das Maß an Selbstvertrauen und Empathie erhöhen würde, die im Allgemeinen als prosoziales Verhalten beschrieben werden. In einer Studie von Heinrichs und Kollegen aus dem Jahr 2003 hatten männliche Probanden, die sozialem Stress ausgesetzt waren, gefolgt von sozialer Unterstützung und intranasales Oxytocin, einen weniger ausgeprägten Anstieg des Cortisolspiegels als Männer, die entweder soziale Unterstützung oder Oxytocin allein oder keine dieser Behandlungen erhielten [48]. In einem weiteren experimentellen Setting wurden Kinder getestet, die einer sozialen Stresssituation ausgesetzt waren. Infolgedessen hatten Kinder, die die Stimmen ihrer Mütter sehen oder hören konnten, einen höheren Oxytocinspiegel und einen niedrigeren Cortisolspiegel im Vergleich zu Kindern, die keinen Kontakt zu ihren Müttern hatten [21]. Oxytocin kann eine Anti-Stress-Wirkung haben, die stressbedingte Reaktionen in vertrauten Umgebungen abschwächt, aber auch Stressreaktionen verstärken kann, indem es die Rolle des Schutzes vor potenziell schädlichen Reizen in Umgebungen spielt, die als feindlich wahrgenommen werden. Ein einschlägiges Beispiel in dieser Hinsicht zeigen Cardoso und sein Team, die zeigten, dass in der Situation eines erhöhten Cortisolspiegels im Speichel dies auf die Wirkung verschiedener Stressoren zurückzuführen ist, z. B. entweder körperlicher Stress oder psychischer Stress, der aus sozialer Ächtung oder ehelichen Konflikten resultiert. Unter diesen Bedingungen senkte die intranasale Gabe von Oxytocin den Cortisolspiegel in allen experimentellen Situationen, begrenzt den durch soziale Ächtung verursachten Cortisolanstieg und erhöhte die Cortisolkonzentration nach der ehelichen Konfliktlösung [49].

4.3. Oxytocin und das Serotoninsystem

Das serotonerge System hat sich seit langem als wichtig bei stressbedingten psychischen Störungen wie Depressionen und Angstzuständen erwiesen. Die Beziehung zwischen Oxytocin und Serotonin könnte die Bedeutung von Oxytocin bei affektiven Störungen erklären. Forschungen an Tieren haben in den letzten Jahren die anatomischen Zusammenhänge zwischen Oxytocin und Serotonin aufgezeigt. Die serotonergen Fasern, die die dorsalen und medialen Raphe-Kerne im Bulbus verlassen, erreichen die magnozellularen Neuronen in den supraoptischen und paraventriculären Kernen im Hypothalamus, wo Oxytocin freigesetzt wird. In dieser Region überlappen sich serotonerge Fasern und folgen der Verteilung der Oxytocinfasern [50]. Jørgensen und Kollegen zeigten, dass serotonerge Neuronen in den Raphe-Kernen Oxytocin-Rezeptoren exprimieren, was auf die Bedeutung von Oxytocin bei der Freisetzung von Serotonin hindeutet [51]. Andere Studien haben gezeigt, dass die

Verabreichung von Oxytocin in der postnatalen Phase den Effekt hat, die Länge der serotonergen Axone in Bereichen des Gehirns zu erhöhen, die für die serotonerge und oxytocische Übertragung relevant sind, nämlich im Hypothalamus und in der Amygdala [52]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die anatomischen Substrate von Oxytocin und Serotonin eine anatomische und funktionelle Schnittstelle darstellen, die die Bedeutung dieser beiden Systeme bei der Regulierung emotionalen Verhaltens erklärt.

Die Mechanismen, durch die Oxytocin die serotonerge Übertragung beeinflussen kann, könnten entweder durch die direkte Freisetzung von Serotonin durch die Wirkung von Oxytocin auf serotonerge Rezeptoren oder durch die indirekte Freisetzung durch Erhöhung der Verfügbarkeit von 5HT1A-Rezeptoren erklärt werden. Dieses Modell der Oxytocin-Serotonin-Interaktion könnte zumindest teilweise erklären, wie Oxytocin anxiolytische Eigenschaften haben kann [53]. Im paraventriculären Kern des Hypothalamus besitzen Oxytocinzellen serotonerge Rezeptoren (5HT1A und 5HT2A), was auf die Bedeutung von Serotonin bei der Freisetzung von Oxytocin aus dem Hypothalamus hindeutet. Serotonin, Serotonin-Vorläufer und serotonerge Agonisten stimulieren die Oxytocin-Freisetzung, während Serotonin-Antagonisten die Oxytocin-Sekretion hemmen. Diese Effekte gelten auch für Vasopressin [51]. Darüber hinaus scheint ein Überschuss an Serotonin Störungen des Oxytocinsystems zu verursachen [54].

Es gibt einen hohen Grad an Überlappung zwischen Serotonintransporterfasern (SERT) und Oxytocinzellen in den paraventriculären und supraoptischen Kernen des Hypothalamus, wie moderne Immunzytochemie- und Immunfluoreszenztechniken zeigen. Beweise, die die Serotonin-Oxytocin-Beziehung unterstützen, stammen auch aus klinischen Studien mit Antidepressiva. Yoshida und Kollegen haben gezeigt, dass selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Citalopram und Fluvoxamin einen Teil ihrer antidepressiven Wirkungen durch die Freisetzung von Oxytocin ausüben scheinen [47]. Eine andere Studie, die diese Hypothese unterstützte, beobachtete, dass die Verabreichung von Citalopram zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Oxytocin- und Cholecystokinin-Spiegels im Plasma führte, ohne Unterschiede zwischen der akuten und der chronischen Phase der Behandlung. Dies deutet darauf hin, dass die Freisetzung von Oxytocin ein Vermittler der pharmakologischen Wirkungen von SSRIs sein könnte, und unterstreicht einmal mehr die Bedeutung des Oxytocin-Systems bei affektiven Störungen und die Rolle, die Oxytocin bei der Behandlung dieser Störungen spielen kann [55]. In einer anderen Studie erhöhte die parenterale Verabreichung von 5-HT die Ausschüttung von Oxytocin während des Stillens, während die Verabreichung des 5-HT-Rezeptorantagonisten oder der Abbau von Serotonin durch die Verabreichung von p-Chlorphenylalanin die Laktation hemmte [56]. Es wird angenommen, dass diese Effekte durch die 5HT-1A- und 2A-Rezeptoren vermittelt werden. Klinische und experimentelle Tierstudien haben gezeigt, dass die Verabreichung spezifischer Agonisten für diese Rezeptoren zu dosisabhängig erhöhten Oxytocinspiegeln im Plasma führte. Darüber hinaus wurden die Wirkungen von Agonisten durch die vorherige Gabe von 5-HT1A- und 5-HT2A/2C-Rezeptorantagonisten blockiert [57].

Yoshida et al. zeigten, dass die anxiolytische Wirkung von Oxytocin durch die 5-HT2A/2C-Rezeptoren vermittelt werden kann. Ein fluoreszierendes Protein namens Venus cDNA ersetzte einen Teil des Gens, das für Oxytocin-Rezeptoren kodiert, um das Muster der OXT-R-Expression im gesamten Gehirn in einem für diesen speziellen Kontext entwickelten Maus-Versuchsmodell zu bestimmen. Die Autoren beobachteten eine weit verbreitete Expression von Oxytocinrezeptor-haltigen Zellen. Mehr als die Hälfte der Tryptophan-Hydroxylase-positiven Neuronen, die für das Venus-Protein positiv sind, wurden in den Raphe-Kernen gefunden. Die intra-rapherale Oxytocin-Infusion erhöhte die Serotoninausschüttung in den medianen Raphe-Kernen. Die Verabreichung von 5-HT2A- und 2C-Rezeptorantagonisten hemmte diesen Effekt. Dies hat die Autoren zu der Spekulation veranlasst, dass die durch Oxytocin induzierte erhöhte serotonerge Aktivität seine anxiolytischen Wirkungen unterstreichen könnte [47]. Dolen et al. untersuchten die Präferenz von Mäusen für einen bestimmten Ort, der mit sozialer Interaktion verbunden war, gegenüber einem Raum, der zuvor mit sozialer Isolation verbunden war. Diese Aufgabe misst die belohnenden Effekte sozialer Interaktionen. Die Studie ergab, dass die Ablation präsynaptischer Oxytocinrezeptoren in den Projektionen vom dorsalen Raphe-Kern zum Nucleus accumbens ausreicht, um diese Präferenz zu eliminieren. Sie führten

zusätzliche Experimente durch, die darauf hindeuteten, dass Oxytocin wirkt, indem es die Freisetzung von Serotonin von dorsalen Raphe-Kernprojektionen zum Nucleus accumbens erhöht und dass Serotonin auf 5-HT_{1B}-Rezeptoren im Nucleus accumbens wirkt, was zu einer langfristigen Depression der exzitatorischen Synapsen führt [58].

Ein weiteres Experiment, das an menschlichen Probanden durchgeführt wurde, verwendete die Positronen-Emissions-Tomographie, um die Auswirkungen der exogenen Oxytocin-Verabreichung als Modulator auf die serotonerge Neurotransmission bei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung im Vergleich zu Kontrollpatienten zu vergleichen. Eine modulatorische Wirkung von Oxytocin auf Serotonin wurde nur bei den gesunden Probanden beobachtet. Patienten mit Autismus zeigten keine Veränderungen der serotoninergen Übertragung nach der Verabreichung von Oxytocin. Diese Ergebnisse unterstützen erneut die modulatorische Wirkung von Oxytocin gegenüber Serotonin und seine Beteiligung an Autismus-Spektrum-Störungen [59]. In ähnlicher Weise zeigten Ratten, denen ein serotonerger Agonist (5-Methoxytryptamin) verabreicht wurde, ein vermindertes Oxytocin im paraventriculären Kern des Hypothalamus, erhöhte Serotonin-Plasmaspiegel und autismusähnliches Verhalten [60], was auf eine bilaterale Interaktion zwischen Oxytocin und Serotonin hindeutet. Männliche und weibliche Mäuse, die einen Überschuss an Serotonin haben, haben auch eine geringere Anzahl von Oxytocin-produzierenden Zellen im paraventriculären Kern des Hypothalamus, aber nur weibliche Mäuse scheinen die Fähigkeit zu haben, Serotoninrezeptoren für überschüssiges systemisches Serotonin auf eine Weise selbst zu regulieren, die das Überleben und die funktionelle Effizienz der Oxytocinzellen fördert [61].

Der Zusammenhang zwischen Oxytocin und Serotonin muss aufgrund der vielfältigen Implikationen in Bezug auf die psychiatrische Pathologie besser untersucht werden, insbesondere wenn man die Bedeutung von Serotonin für die Ätiopathogenese von Depressionen, Angstzuständen, Süchten, Autismus, Aggression und suizidalem Verhalten kennt. Die Entschlüsselung des Zusammenhangs zwischen Oxytocin und Serotonin könnte unser Wissen über die biologischen Mechanismen bei einigen psychischen Störungen erweitern und gleichzeitig einen erheblichen Einfluss auf die Erweiterung des therapeutischen Arsenal und sogar die Individualisierung der psychotropen Behandlung haben.

4.4. Oxytocin und vom Gehirn abgeleiteter neurotropher Faktor

Der vom Gehirn abgeleitete neurotrophe Faktor (BDNF) ist ein Mitglied der Neurotrophin-Familie von Wachstumsfaktoren, die im zentralen Nervensystem vorkommen, und unterstützt das Wachstum, das Überleben und die Differenzierung von Neuronen, wobei er eine wichtige Rolle bei der neuronalen Plastizität spielt, die für Lernen, Gedächtnis und höheres Denken unerlässlich ist. BDNF bindet an die Tropomyosin-Rezeptorkinase B (TrkB), was Auswirkungen auf die Entwicklung verschiedener neuropsychiatrischer und neurodegenerativer Erkrankungen oder anderer proliferativer oder epileptogener Erkrankungen hat [62]. BDNF wurde mit der Ätiologie von Depressionen und Angstzuständen in Verbindung gebracht, und neuere Studien schlugen seine Verwendung als pharmakologisches Mittel oder als Biomarker vor. [63] Seine Rolle als Biomarker wurde im Suchtzzyklus weiter untersucht. Während der Entzugsphase wurden höhere BDNF-Spiegel gefunden, was möglicherweise das Risiko von gefährlichem Verhalten und Rückfällen vorhersagt. Im Falle der Abstinenz wurde beobachtet, dass die BDNF-Spiegel umgekehrt proportional zur Schwere der Sucht waren [64]. Oxytocin spielt auch eine Rolle bei der Neuromodulation bei Drogenmissbrauch, indem es die Glutamatrezeptoren verwendet, und ist an der Gedächtnisbildung und dem Lernen beteiligt, was indirekt dem drogeninduzierten Verhalten entgegenwirkt. Weitere präklinische Studien haben die Auswirkungen von Oxytocin auf die zentrale Neuromodulation aus Übergangszuständen der Methamphetaminabhängigkeit untersucht und intensive Entzugerscheinungen mit vielversprechenden Ergebnissen bei Ratten gelindert [65].

BDNF wurde auch mit PTBS in Verbindung gebracht; Patienten mit höheren Serumspiegeln zeigten weniger Symptome mit einem höheren Grad an Impulsivität. Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte Impulsivität ein psychologischer Schutzmechanismus für solche Fälle sein kann und ein positiver Indikator für Kühnheit, Schnelligkeit und Spontaneität sein kann [66]. Darüber hinaus zeigen neuere Erkenntnisse, dass BDNF, ähnlich wie Oxytocin, das soziale und mütterliche Verhalten, das

Essverhalten sowie Fettleibigkeit reguliert und sich auf andere psychiatrische Störungen wie Autismus und Schizophrenie und, wie bereits erwähnt, auf Stimmungs- und Angststörungen auswirkt. Eine Reihe von Tierstudien ergab, dass Oxytocin die Expression von BDNF bei Rattenmüttern beeinflusst, wobei Oxytocin-Antagonisten im ventralen Hippocampus die BDNF-Genexpression signifikant reduzierten, was einen signifikanten Einfluss auf das mütterliche Verhalten und die Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Fortpflanzungsstress haben könnte [67]. Auf der anderen Seite beeinflusst der TrkB-Signalweg in den hypothalamischen Oxytocin-Neuronen weiblicher Mäuse die Genexpression auf dieser Ebene und beeinflusst geschlechtsspezifisches Sozialverhalten [68]. Die BDNF-Oxytocin-Verbindung könnte ein großes Potenzial für das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen verschiedener psychiatrischer Störungen haben und sollte weitere Untersuchungen zu diesem Thema fördern.

5. Die Bedeutung von Oxytocin bei psychischen Störungen

5.1. Oxytocin und Autismus

In den letzten 20 Jahren wurde viel über den Zusammenhang zwischen Oxytocin und Autismus geforscht. Im Jahr 1998 testete Modahl den Oxytocinspiegel im Blut autistischer Kinder und beobachtete signifikant niedrigere plasmatische Oxytocinspiegel bei autistischen Kindern im Vergleich zur Kontrollpopulation [69]. Später, im Jahr 2003, nahmen in einer anderen experimentellen Umgebung autistische repetitive Verhaltensweisen nach der Verabreichung von Oxytocin ab. Dies hatte auch positive Auswirkungen auf Erwachsene mit Autismus, aber diese Effekte manifestierten sich vor allem in der Fähigkeit, den Stimmtton effektiv zu verstehen und zu interpretieren [70].

Diese Hypothesen und klinischen Daten werden teilweise auch durch funktionelle Neurobildgebung gestützt. Die Wirkung von Oxytocin auf das mesocorticolimbische System wurde untersucht, insbesondere unter den Bedingungen der Belohnung von Probanden, die an Autismus im Kindesalter leiden. Studien haben einen Zusammenhang zwischen Dopamin und Oxytocin und der Relevanz mesocorticolimbischer Hirnregionen für die möglichen Wirkmechanismen von Oxytocin bei Autismus-Spektrum-Störungen gezeigt. Bei Aufgaben der sozio-emotionalen Erkennung bei autistischen Patienten kam es zu einer Zunahme der Aktivierung in Hirnarealen wie dem ventralen Striatum oder dem linken prämotorischen Kortex als Reaktion auf die intranasale Oxytocin-Verabreichung. Dieselben Regionen des Gehirns zeigten eine Abnahme der Aktivierung, wenn die Aufgabe unter nicht-sozialen Bedingungen ausgeführt wurde, bei denen die Patienten nur mit Objekten interagierten [71]. Auch die intranasale Verabreichung von Oxytocin an Probanden mit Autismus erhöhte die funktionelle Konnektivität zwischen dem ventralen Striatum und dem ventromedialen präfrontalen Kortex, was die Bedeutung der mesocorticolimbischen Regionen des Gehirns für den Wirkmechanismus von Oxytocin zeigt. [72].

Die soziale Komponente der Wirkung von Oxytocin kann einen großen Einfluss auf Autismus haben, bei dem die soziale Interaktion eine wichtige Rolle spielt. Viele Studien haben es versäumt, den klinischen Nutzen von Oxytocin für das allgemeine Sozialverhalten bei Erwachsenen mit Autismus zu identifizieren [73]. Eine kürzlich durchgeführte Studie fand jedoch positive Auswirkungen von Oxytocin auf das soziale Funktionieren bei Autismus, wobei diese Effekte auch durch den endogenen Vasopressinspiegel beeinflusst werden [74]. Die Wirkmechanismen von Oxytocin bei der Beeinflussung des sozialen Funktionierens sind noch nicht vollständig verstanden. Einige Theorien versuchen zu erklären, wie Oxytocin die Dynamik der sozialen Reaktion beeinflusst. Ein möglicher Wirkmechanismus könnte die Fähigkeit von Oxytocin sein, die Empfindlichkeit gegenüber externen Belohnungen zu beeinflussen und so das belohnungsbasierte Lernverhalten direkt zu erleichtern. Präklinische Studien deuten darauf hin, dass das mesocorticolimbische Dopaminsystem ein Mechanismus ist, durch den Oxytocin seine prosozialen Wirkungen ausübt [75]. Mesocorticolimbisches Oxytocin und Dopamin interagieren so, dass die Aktivierung von Oxytocin-Neuronen im ventralen tegmentalen Bereich die dopaminerge Aktivität im mesocorticolimbischen System erhöht. Darüber hinaus zeigen Mäuse bei der Verabreichung eines Oxytocinrezeptorantagonisten eine anschließende Abnahme der dopaminergen

Freisetzung im Nucleus accumbens, was auf die Bedeutung von Oxytocin bei der mesocorticolimbischen Übertragung von Dopamin hindeutet [76].

Studien haben gezeigt, dass Oxytocin nicht sofort eine prosoziale Rolle spielt, sondern die Reaktion des Individuums auf verschiedene soziale Reize, die mit dem Erhaltungstrieb zusammenhängen, sowohl in menschlichen als auch in Tiermodellen moduliert. Aufgrund des Bedarfs an wirksamen Behandlungen für die Symptome von Autismus-Spektrum-Störungen gibt es ein wachsendes Interesse am Potenzial von Oxytocin, die Defizite in der sozialen Kommunikation zu verbessern. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Studien über Autismus und die Auswirkungen von Oxytocin positive Auswirkungen auf bestimmte Komponenten der sozialen Funktion gezeigt haben, wenn Oxytocin verabreicht wird. Es wurde auch über Vorteile für das soziale Funktionieren berichtet, einschließlich einer erhöhten emotionalen Anerkennung oder eines erhöhten Vertrauens in andere [77].

Eines der Kernsymptome der Autismus-Spektrum-Störung ist restriktives und sich wiederholendes Verhalten, wie z. B. Händeflattern, Aneinanderreihen von Gegenständen oder Echolalie, die die Fähigkeit des Individuums, sich an bestimmten Aktivitäten zu beteiligen, beeinträchtigen und sich negativ auf das soziale Leben auswirken. Bei der Behandlung von eingeschränkten und sich wiederholenden Verhaltensweisen hatte Oxytocin keine signifikante Wirkung, wobei die meisten Beweise für den Einsatz von Antipsychotika in solchen Fällen sprechen [78].

In einer neueren Meta-Analyse gab es starke Beweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Oxytocinspiegeln und Autismus bei Kindern. Darüber hinaus wiesen Erwachsene mit Autismus im Vergleich zu neurotypischen Erwachsenen einen nicht unterscheidbaren Oxytocinspiegel auf, was auf einen möglicherweise höheren Oxytocinspiegel bei neurotypischen Kindern hindeutet, der die soziale Interaktion und Entwicklung fördern könnte, mit einem Rückgang im Erwachsenenalter. Die Behandlung mit Oxytocin im Kindesalter könnte ein Hauptkandidat in weiteren Studien sein, um wichtige soziale Defizite zu erhöhen und die neurologische Entwicklung bei Kindern mit Autismus zu verbessern [79].

5.2. Oxytocin und Schizophrenie

Oxytocin kann auch bei anderen Arten von psychischen Erkrankungen wie Schizophrenie relevant sein. Das ist angesichts der sozialen Defizite, die mit dieser psychischen Erkrankung verbunden sind, nicht ganz überraschend. Signifikante Beweise haben eine umgekehrte Korrelation zwischen dem Oxytocinspiegel im Plasma und dem Schweregrad der Schizophreniesymptome gezeigt, was darauf hindeutet, dass Oxytocin eine wichtige Rolle bei der Ätiologie der Schizophrenie spielen könnte. Viel niedrigere Konzentrationen von Oxytocin wurden in Verbindung mit schwereren Symptomen identifiziert.

Niedrigere Oxytocinspiegel im Plasma korrelieren mit allen Symptomen der Schizophrenie, aber die konsistentesten Beweise wurden für negative und kognitive Symptome gezeigt. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist noch nicht geklärt und kann mehrere Erklärungen haben. Ein niedriger Oxytocinspiegel könnte kausale Konnotationen haben; Es könnte eine Auswirkung der Entwicklung der Störung oder sogar eine Reaktion auf die antipsychotische Behandlung sein [80]. Die Korrelation zwischen dem Schweregrad positiver Symptome und dem Oxytocinspiegel im Plasma wurde nicht durchgängig bestätigt. So ergab eine Studie, dass weibliche Patienten, bei denen Schizophrenie diagnostiziert wurde und positive Symptome auftraten, im Vergleich zu männlichen Probanden auch höhere Plasma-Oxytocin-Spiegel aufwiesen [81]. Im Gegensatz zu positiven Symptomen gibt es bei negativen Symptomen konsistente Hinweise auf einen umgekehrten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad eines Symptoms und dem plasmatischen Oxytocinspiegel sowie zwischen negativen Symptomen und dem Oxytocinspiegel im Liquor cerebrospinalis [82,83]. Darüber hinaus haben einige genetische Studien einen Zusammenhang zwischen dem Oxytocinspiegel und negativen Symptomen gezeigt. So wurde beispielsweise ein Zusammenhang zwischen negativen Symptomen bei Patienten mit Schizophrenie und einer Variante des Oxytocin-Gens (*rs2740204*) identifiziert. Studien berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen negativen Symptomwerten, gemessen an der PANSS-Skala (positive und negative Schizophrenie-Symptome-Skala) und den Oxytocinrezeptor-

Varianten rs53576 und rs237885 [84]. Andere Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem für Schizophrenie typischen emotionalen Entzug und der rs53576-Oxytocinrezeptor-Genvariante gezeigt [85].

In Bezug auf die kognitive Komponente bei Schizophrenie ist bekannt, dass höhere periphere Oxytocinspiegel oft mit verbessertem sozialem Wissen und prosozialem Verhalten sowie einer besseren Erkennung von Emotionen in Verbindung gebracht wurden. Höhere Oxytocinspiegel im Plasma waren auch mit einem Vermeidungsverhalten gegenüber Gesichtern verbunden, die Wut ausdrückten, einer besseren Emotionserkennung und einer genaueren Kodierung sozial relevanter Informationen bei Schizophrenie [86,87]. Darüber hinaus führt eine höhere Konzentration von Oxytocin zu einer Verbesserung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie zu einer Steigerung des Arbeitsgedächtnisses [88]. Daher kann intranasales Oxytocin als Ergänzung zur antipsychotischen Behandlung ein Kandidat für die Linderung negativer und positiver Symptome sein und helfen, sozial-kognitive Defizite wiederherzustellen [89].

Allerdings haben nicht alle Studien diese Zusammenhänge beobachtet, und ein allgemeines Fazit kann noch nicht formuliert werden. Daher ist die Bedeutung von Oxytocin bei Schizophrenie noch lange nicht vollständig geklärt.

5.3. Oxytocin und Persönlichkeitsstörungen

In Bezug auf die Korrelation des Oxytocinspiegels mit der Persönlichkeit haben frühere Studien gezeigt, dass geselligere Menschen tendenziell einen höheren Oxytocinspiegel haben. Im Falle der Borderline-Persönlichkeitsstörung haben sie ein hohes Maß an Stress, feindseliges und impulsives Verhalten, aber auch große soziale Schwierigkeiten. Es scheint, dass Menschen mit Borderline-Störungen dazu neigen, den Ausdruck von mehrdeutigen Gesichtern als Wut und Feindseligkeit zu interpretieren und ausgeprägte und anhaltende Reaktionen als Reaktion auf bedrohliche soziale Signale zu zeigen, die mit intensiveren und längeren Amygdala-Reaktionen verbunden sind [90]. Da es Hinweise darauf gibt, dass Oxytocin eine Rolle bei der Verbesserung der Gesichtserkennung und möglicherweise bei der Vermeidung negativer sozialer Informationen spielt, wurde untersucht, ob Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung von der Verabreichung von Oxytocin profitieren würden. Probanden mit Borderline-Persönlichkeitsstörung zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe größere anfängliche Veränderungen in den folgenden Anzeichen sozialer Reaktivität (schnellere Blickfixierung und erhöhte Amygdala-Aktivierung) als Reaktion auf wütende Gesichter. Diese abnormen Verhaltens- und neuronalen Muster wurden nach exogener Oxytocingabe normalisiert [91]. Oxytocin könnte den Effekt haben, die Überempfindlichkeit gegenüber wahrgenommenen sozialen Bedrohungen zu reduzieren und so aggressives und wütendes Verhalten bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung zu reduzieren.

Die antisoziale Persönlichkeitsstörung beinhaltet ein Schlüsselsymptom: die Nichteinhaltung sozialer Normen, so dass Oxytocin mit seiner prosozialen Wirkung eine potenzielle klinische Anwendung für diese Patienten haben könnte. Die Verabreichung von Oxytocin hat die Wirkung, Defizite beim Erkennen ängstlicher oder glücklicher Gesichter zu korrigieren und verbessert die Compliance bei der Ausführung verschiedener Aufgaben wie soziale Dilemmata, Gedächtnis unter Gruppenzwang, Aufgaben mit finanzieller Beteiligung, visuelle Suche, kompetitive und nicht-kompetitive Münzwurfaufgaben, Gefangenendilemma-Aufgaben und andere. Es wurde auch beobachtet, dass Compliance und Konformität innerhalb einer Gruppe erhöht wurden, was möglicherweise gleichzeitig die Anfälligkeit für Gruppenzwang erhöhte, was ein Problem für institutionalisierte Patienten darstellte. Insgesamt hatte Oxytocin positive Auswirkungen auf sozial positives und nicht-kriminogenes Verhalten, wobei einige Studien die gegenteilige Tatsache unterstützen. Wahrscheinlich hatten diese Diskrepanzen eine hohe Abhängigkeit vom sozialen Kontext [92].

5.4. Depression und Oxytocin

Studien zeigen, dass Neuropeptide Mediatoren bei der Regulierung von Affekten sein können und ein Schlüsselement bei der Aufrechterhaltung der Stimmung und der Vorbeugung von Angstzuständen sein können. Die Beziehung zwischen Neuropeptiden und Monoaminen, die durch

biochemische Studien nachgewiesen wurde, könnte die Beteiligung von Oxytocin an der Pathogenese affektiver Störungen erklären. Die Oxytocin-Depressions-Beziehung wird durch klinische und Tierstudien weiter unterstützt, wobei Oxytocin eine positive Rolle bei Depressionen spielt und Oxytocin-Ungleichgewichte bei Depressionen häufiger auftreten [93].

Bei postpartaler Depression haben Studien ergeben, dass der Oxytocinspiegel im Vergleich zur Kontrolle im Allgemeinen niedriger ist, und einige Studien deuten darauf hin, dass niedrige Oxytocinspiegel während der Schwangerschaft eine prädiktive Rolle für postpartale Depressionen spielen können [94,95]. Es gibt jedoch widersprüchliche Daten über die Wirkung von Oxytocin und die affektive Veranlagung von Schwangeren, die Oxytocin benötigten. Die Verabreichung von Oxytocin war häufiger mit einer postpartalen Depression verbunden. Diese Art von Ergebnissen muss ein multifaktorielles Substrat (hormonell, genetisch und sozial) berücksichtigen, das die Wirkung von Oxytocin beeinflussen kann. Auf der anderen Seite benötigen einige schwangere Frauen eine perinatale Verabreichung von Oxytocin, was darauf hindeuten kann, dass diese Frauen möglicherweise bereits bestimmte Hormon- und Neuropeptidmängel haben, die sie für die weitere Entwicklung einer Depression prädisponieren können [96]. Es wurde auch beobachtet, dass eine vorzeitige Beendigung des Stillens mit einer postpartalen Depression in Verbindung gebracht wurde, und die unzureichende Freisetzung von Oxytocin könnte diesen Zusammenhang erklären [97]. Eine kürzlich durchgeführte Studie ergab, dass Oxytocin, das während der Stillzeit freigesetzt wird, den Anstieg des Cortisolspiegels als Reaktion auf Stress bei Frauen mit depressiven Symptomen moderiert [98].

Ausgehend von der Vorstellung, dass Oxytocin das Sozialverhalten und eine verminderte Reaktion auf Stress fördern könnte, haben verschiedene Forschungen versucht, die Relevanz von Oxytocin bei depressiven Störungen zu untersuchen, nicht nur im Zusammenhang mit der postpartalen Phase. Klinische Beweise deuten darauf hin, dass das Oxytocin-System bei schweren Depressionen unausgeglichener sein kann. In Bezug auf klinische Studien, in denen der Serumoxytocinspiegel und der periphere Cortisolspiegel bei depressiven Patienten verglichen wurden, waren die Ergebnisse unterschiedlich. Mehrere Studien identifizierten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Parametern bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen [99,100,101], während einige eine Abnahme des Oxytocinspiegels bei Patienten mit Depressionen [102] oder sogar einen Anstieg [103,104] feststellten.

Wenn Depressionen mit Fibromyalgie verbunden waren, war der Rückgang des Oxytocins noch ausgeprägter. Verschiedene Arten von Depressionen können mit unterschiedlichen Oxytocinspiegeln verbunden sein, genau aufgrund dieser Unterschiede in der klinischen Manifestation. Außerdem korrelieren somatoforme Manifestationen mit einer höheren Konzentration von Oxytocin, selbst wenn man an Depressionen leidet. Gleichzeitig können Patienten, die sozial zurückgezogener sind oder dieses Symptom als dominantes Merkmal einer Depression haben, im Vergleich zu anderen Patienten einen niedrigeren Oxytocinspiegel aufweisen und mehr als Patienten mit Impulsivität als Hauptmerkmal. Sex ist ein weiteres sehr wichtiges Element bei der Interpretation von Veränderungen des peripheren Oxytocinspiegels. Bei weiblichen Patienten wurden niedrigere Oxytocinspiegel im Vergleich zu männlichen Probanden gefunden, sowohl bei Vorliegen einer unipolaren Depression als auch bei Vorliegen einer bipolaren Depression [105].

Der mesocorticolimbische Signalweg, bei dem Dopamin mit Oxytocin als Hauptfunktion interagiert, ist äußerst wichtig für das Erreichen von Verhaltensweisen, die mit Belohnungen wie Sucht, Motivation, Überleben, Ernährung und sexueller Aktivität verbunden sind [106]. Oxytocin kann dazu beitragen, die Art und Weise, wie die Person mit Depressionen die Realität interpretiert, so zu verändern, dass soziale Interaktionen als negativ oder feindselig interpretiert werden können. In der Folge könnte eine Dysfunktion des Oxytocin-Systems asoziales Verhalten prädisponieren [107]. In der Literatur gibt es Berichte, dass sich der Oxytocinspiegel bei Depressionen vor und nach der Behandlung mit Citalopram verändert. Die Autoren beobachteten signifikante Veränderungen nach dem Auftreten des therapeutischen Ansprechens. Die Daten deuten darauf hin, dass Oxytocin eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der klinischen Wirkung von SSRI spielen kann [55]. Es gibt auch Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Sildenafil, einem Molekül, das häufig bei sexueller Dysfunktion eingesetzt wird, auch die Freisetzung von Oxytocin stimuliert und dadurch eine antidepressive Wirkung hat [108]. Die gleiche antidepressive Wirkung wurde bei der Behandlung mit Carbetocin, einem Oxytocin-Agonisten,

erzielt. Die Verabreichung von Carbetocin an Versuchstiere mit einem Verhaltensmuster der Depression hatte antidepressive Wirkungen, die durch spezifische Verhaltensindizes (Schwimmen, Immobilitätszeit) aufrechterhalten wurden, ähnlich wie Imipramin, ein trizyklisches Antidepressivum [109]. Gleichzeitig weisen klinische Studien auf mögliche positive Auswirkungen der Verabreichung von Oxytocin bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Angstzuständen, Schizophrenie, Autismus, Drogenabhängigkeit oder Anorexie hin, wie oben in der Studie erwähnt.

Oxytocin und psychosomatische Manifestationen bei affektiven Störungen

Somatische Manifestationen affektiver Störungen sind extrem und häufig mit psychischen Symptomen verbunden. Praktisch jedes Organ mit vegetativer Innervation kann Veränderungen aufweisen, die emotionale Störungen widerspiegeln. So können wir neurologische, respiratorische, kutane, muskuläre, urogenitale, kardiovaskuläre oder verdauungsbezogene Symptome bei Depressionen oder Angstzuständen erleben.

In Bezug auf Schlafstörungen gibt es Hinweise darauf, dass Oxytocin hypnotische Wirkungen haben kann. Der Zusammenhang zwischen Oxytocin und Schlaf könnte durch die HPA-Achse erklärt werden. In einer Studie wurden die Versuchspersonen unter Stressbedingungen gesetzt und erhielten Oxytocin und einen Oxytocin-Antagonisten intrazerebroventrikulär. Dies führte zu einer Veränderung des Schlafmusters, indem der REM-Schlaf verringert und die neuronale Aktivität erhöht wurde, wobei hochfrequente Wellen auf dem Elektroenzephalogramm aufgezeichnet wurden. Andererseits wurde durch die Verabreichung hoher Dosen von Oxytocin eine verminderte lokomotorische Aktivität bei Versuchstieren festgestellt. Wenn Oxytocin in relativ niedrigen Dosen verabreicht wurde, beobachteten die Forscher auch eine angstlösende Wirkung bei tierischen Probanden [110]. Die Studien berichten über diese Ergebnisse, die vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Stress abhängen, was den Zusammenhang zwischen dem Oxytocin-System und Stress bestätigt und gleichzeitig auf eine mögliche Beteiligung von Oxytocin an Schlafveränderungen bei Depressionen hindeutet.

In Bezug auf Appetit, Gewichtsverlust und Gewichtszunahme unterstützen Daten aus neueren Studien, die Oxytocin mit Anorexie in Verbindung bringen, die Vorstellung, dass Oxytocin, höchstwahrscheinlich durch Leptin stimuliert, eine magersüchtige Rolle spielen könnte, indem es die Nahrungsaufnahme verringert, den Energieverbrauch erhöht und das Gesamtkörpergewicht reduziert. Leptin, ein Hormon, das in den Adipozyten und in geringerem Maße im Dünndarm produziert wird, könnte bestimmte Oxytocin-Neuronen im paraventriculären Kern des Hypothalamus stimulieren und eine Abnahme des Körpergewichts bewirken, indem es die Nahrungsaufnahme hemmt und den Energieverbrauch erhöht. Studien zeigen, dass dieser Effekt durch den Zellkern des Solitärtrakts vermittelt wird, was die Idee unterstützt, dass Oxytocin die Wirkung von Leptin beeinflusst [111]. Bei der Verabreichung von Oxytocin wurde eine verminderte Nahrungsaufnahme beobachtet, während die Verabreichung eines Oxytocin-Antagonisten mit einer Erhöhung der Nahrungsaufnahme verbunden war [112]. Klinische Studien haben die Relevanz von Oxytocin bei Anorexia nervosa untersucht und zeigen unterschiedliche Muster der Oxytocin-Sekretion in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Fehlen von Nahrungsreizen. Während des Fastens sinkt der Oxytocinspiegel bei magersüchtigen Patientinnen, während es im Rahmen der Nahrungsaufnahme bei Patientinnen mit Anorexie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu einem signifikanten Anstieg des Oxytocinspiegels kommt [113].

Genetische Studien haben auch gezeigt, dass es sowohl im Oxytocinrezeptor-Gen als auch im Oxytocin-Gen einen Nukleotid-Polymorphismus gibt, der mit Pathologien wie Hyperphagie, Anorexie und Bulimie verbunden ist. Es wurden positive Korrelationen zwischen dem G-Allel des *rs53576-Oxytocinrezeptors* und der Bulimie identifiziert. So wiesen Patienten mit einem G-Allel einen höheren Wert auf dem Verhaltenshemmungssystem auf [114]. Unterschiede in einigen psychologischen Merkmalen wurden mit Veränderungen des Oxytocinrezeptor-Gens bei gesunden Personen in Verbindung gebracht. Das gleichzeitige Vorhandensein von Anorexie und eines der A-Allele für zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen im Oxytocinrezeptor-Gen (*rs53576*, *rs2254298*) ergab einen erhöhten Schweregrad der Essstörung sowie eine Zunahme der kognitiven Verzerrungen und der Verhaltensweisen, die sowohl mit der Ernährung als auch mit dem körperlichen Erscheinungsbild

verbunden sind. Die Oxytocinrezeptor-Polymorphismen könnten ein nützlicher Endophänotyp sein, der für die Behandlung von Anorexia nervosa relevant ist [115].

Die Sexualfunktion ist eine weitere signifikante somatische Veränderung bei Depressionen. In Bezug auf die sexuelle Funktion berichten depressive Patienten über sexuelle Funktionsstörungen in jeder Phase des sexuellen Reaktionszyklus, beginnend mit Erregung, Plateaustadium, Orgasmus und Auflösung sowohl bei Männern als auch bei Frauen [116]. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass Oxytocin eine wichtige Rolle im Fortpflanzungsverhalten spielt, was sowohl das Sozialverhalten für den Aufbau als auch für die Aufrechterhaltung von Beziehungen umfasst [117]. Es gibt mehrere Studien über den Zusammenhang zwischen Oxytocin und sexueller Funktion, wobei einige Autoren eine direkte Beteiligung von Oxytocin an der Erektion des Penis festgestellt haben. So behauptet eine 2011 veröffentlichte Übersichtsarbeit, dass Oxytocin eine zweiphasige Wirkung auf die Erektion hat. Mit anderen Worten, auf der zentralen Ebene hat es eine pro-erektile Wirkung, während auf der peripheren Ebene Oxytocin die Erektion hemmen könnte. In Bezug auf die nächsten Phasen des sexuellen Reaktionszyklus wird angenommen, dass Oxytocin die Ejakulation, die postejakulatorische Detumeszenz und die refraktäre Phase nach dem Orgasmus vermittelt. Mögliche therapeutische Wirkungen, die auf das zentrale Oxytocin-System abzielen, können ein neues Ziel in der Entwicklung einer Therapie zur Behandlung der erektilen Dysfunktion sein, während die intrakavernöse Oxytocin-Injektion eine wirksame Therapie für Priapismus sein kann [118]. Die Rolle von Oxytocin in der Sexualfunktion, zumindest im Zusammenhang mit Depressionen, ist jedoch noch nicht gut verstanden.

Das Reizdarmsyndrom ist eine äußerst häufige Verdauungsstörung, die mit Depressionen und Angstzuständen einhergeht. Das Reizdarmsyndrom wird klinisch durch wiederkehrende Verdauungssymptome mit Bauchschmerzen, Veränderungen der Häufigkeit und Konsistenz des Stuhls, Blähungen, Verdauungsstenosus (das Gefühl des imperativen Stuhlgangs mit unvollständigem Stuhlgang), Durchfall oder Verstopfung beschrieben. Psychosozialer Stress spielt eine wichtige Rolle bei der Ätiopathogenese des Reizdarmsyndroms, und die Patienten berichten häufig von psychischen Symptomen. Diese Symptome sind entweder depressiv (Erschöpfung, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Anorexie, geringes Selbstwertgefühl, Entmutigung) oder ängstlich (Nervosität, Angstzustände, zwanghaftes Grübeln und Panikattacken). Die Prävalenz der Koassoziation zwischen dem Reizdarmsyndrom und einer psychischen Störung ist sehr hoch, schwankt aber stark zwischen 38 % und 100 % [119].

Die Schmerzwahrnehmung ist bei Individuen nicht gleich, selbst wenn derselbe Reiz angewendet wird, und die Schmerzwahrnehmung wird durch den psychischen Zustand beeinflusst. Durch diese starke Verbindung zwischen Gehirn und Darm können daher psychosoziale Faktoren wie Emotionen, Persönlichkeitsmerkmale und verschiedene psychosoziale Stressoren die Reaktion des Verdauungssystems auf diese Faktoren gemäß dem bio-psycho-sozialen Modell beeinflussen, das die Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch Cortisol einbezieht. Es bestehen komplexe Wechselwirkungen zwischen lokalen Darmfaktoren (wie Entzündungen, oxidativem Stress und Dysbiose) und dem vegetativen Nervensystem. Methoden zur Stressbewältigung führen zu einer Verbesserung der Verdauungsfunktion, und Antidepressiva können bei der Therapie des Reizdarmsyndroms nützlich sein. Die Zusammenhänge zwischen dem Reizdarmsyndrom und psychiatrischen Erkrankungen sind äußerst wertvoll, da sie die Entwicklung neuer Therapien für das Reizdarmsyndrom erleichtern könnten [120].

Der Zusammenhang zwischen Oxytocin und Cortisol im Reizdarm betrifft vor allem endogene stressbedingte Mechanismen, die in einem Stresskontext aktiviert werden. So wird eine Reihe biologischer Reaktionen ausgelöst, die letztlich zur Freisetzung von Cortisol in den systemischen Kreislauf führen. Das Oxytocin-System moduliert die Wirkung von Cortisol und verhindert teilweise seine negativen Folgen, wie z. B. auf der Verdauungsebene, wo Oxytocin die Wirkung von Cortisol teilweise blockieren könnte. Die Tatsache, dass Oxytocin auf den Verdauungstrakt wirkt, wird auch durch das Vorhandensein von Oxytocin und seinen Rezeptoren im gesamten Verdauungstrakt und insbesondere im Darm belegt. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass intestinale Myoepithelzellen Oxytocinrezeptoren exprimieren, die vor Toxinen wie Entzündungen oder freien Radikalen schützen [121]. Es scheint, dass Oxytocin auch an der Aufrechterhaltung der Integrität und Homöostase beteiligt sein kann, da sich die Proteine, die die Enterozytenproliferation regulieren,

anatomisch gesehen in der Nähe von Oxytocinrezeptoren befinden. Die Tatsache, dass sich Oxytocinrezeptoren an der Verbindungsstelle zwischen Enterozyten befinden, könnte ein Argument für die Idee sein, dass die Funktion der Regulierung der Darmpermeabilität Oxytocin beinhalten könnte [122]. Diese Daten aus der Literatur bieten einen wichtigen Zusammenhang zwischen Oxytocin, Cortisol und dem Reizdarmsyndrom, was darauf hindeutet, dass Oxytocin eine schützende Rolle auf das Verdauungssystem haben könnte.

6. Schlussfolgerungen

Risikofaktoren für psychiatrische Störungen sind Variablen, die mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer psychischen Erkrankung assoziiert sind. Solche Risikofaktoren müssen in einer Lebensphase vorhanden sein und können das Individuum dem Risiko einer unmittelbaren oder späteren Entwicklung einer psychiatrischen Störung aussetzen. Viele dieser Faktoren sind biologischer Natur; Einige sind fixiert, wie z. B. genetische Anfälligkeit, oder schwer beeinflussbar, wie Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Hirnverletzungen oder Infektionen, während andere psychosozial sind und Veränderungen unterliegen. Oxytocin mit seiner Verbindung zu den wichtigsten Neurotransmittersystemen könnte ein wichtiger Kandidat sein, um einige der Risikofaktoren zu mildern. Die indirekte Rolle, die Oxytocin bei der Regulierung anderer Neurotransmitter, der Interpretation verschiedener Lebensereignisse und der Anpassung der individuellen Stressreaktion spielt, könnte bedeuten, dass eine neue Behandlungslinie zur Vorbeugung der Entwicklung psychiatrischer Störungen für die Forschung zugänglich ist.

Es wurde festgestellt, dass Essstörungen mit Oxytocin durch Leptin im Falle von Anorexie oder durch Veränderungen der Oxytocinrezeptor-Gene, wie bei Bulimie und Anorexie, verbunden sind, was die Idee fördert, dass Oxytocin in der Behandlung eingesetzt werden könnte. Auch die direkte Verbindung mit der HPA-Achse mit der Modulation von Cortisol und anderen Zytokinen in der Stressantwort könnte Oxytocin als Option zur Behandlung des Reizdarmsyndroms in den Vordergrund stellen.

Der Zusammenhang mit Dopamin deutet darauf hin, dass Oxytocin in einer Vielzahl von Therapien eingesetzt werden könnte, die sich auf Sucht, Motivation, Ernährung, Überleben und sexuelle Aktivität auswirken. Darüber hinaus könnte die Verbindung mit dem serotoninergen System einen positiven Einfluss auf die Behandlung mit Antidepressiva als Adjuvans oder zur Aufrechterhaltung der Symptomremission oder als Monotherapie haben. So könnte Oxytocin zu einer praktikablen Alternative bei der Behandlung von Angstzuständen, Depressionen, Drogenabhängigkeit oder sogar Schizophrenie und Autismus werden.

Die intranasale Verabreichung von Oxytocin-Analoga könnte einen Vorteil gegenüber anderen Wegen haben, wenn die Blut-Hirn-Schranke oder die Erhöhung der endogenen Oxytocin-Freisetzung berücksichtigt werden. Die vielfältigen Rollen, die Oxytocin im psychiatrischen Bereich spielt, müssen weiter untersucht werden, um eine solide Grundlage für zukünftige Behandlungsalternativen zu schaffen. Die potenziellen therapeutischen Anwendungen von Oxytocin sind von großer Bedeutung für die Vorbeugung, Behandlung und Erhaltung der psychischen Gesundheit.

Referenzen

1. Brownstein, M.J.; Russell, J.T.; Gainer, H. Synthese, Transport und Freisetzung von hinteren Hypophysenhormonen. *Wissenschaft* **1980**, *207*, 373–378. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
2. Neumann, I. Stimuli und Folgen der dendritischen Freisetzung von Oxytocin im Gehirn. *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1252–1257. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
3. Ebner, K.; Bosch, O.; AKrömer, S.; Singewald, N.; Die Freisetzung von Oxytocin in der zentralen Amygdala der Ratte moduliert das Stressbewältigungsverhalten und die Freisetzung von

- exzitatorischen Aminosäuren. *Neuropsychopharmakologie* **2004**, *30*, 223–230. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
4. Paiva, L.; Lozic, M.; Allchorne, A.; Grinewitsch, V.; Ludwig, M. Identifizierung von peripheren Oxytocin-exprimierenden Zellen mittels systemisch applizierter zelltypspezifischer Adeno-assoziiierter viraler Vektoren. *J. Neuroendocrinol.* **2021**, *33*, E12970. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 5. Sheldrick, E.L.; Flint, A.P.F. Posttranslationale Prozessierung des Oxytocin-Neurophysin-Prohormons im Gelbkörper des Schafs: Aktivität von Peptidylglycin α -amidierende Monooxygenase und Konzentrationen seines Cofaktors, Ascorbinsäure. *J. Endocrinol.* **1989**, *122*, 313–322. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 6. Liu, N.; Yang, H.; Han, L.; Ma, M. Oxytocin in der Gesundheit und Krankheit von Frauen. *Vorder-Endocrinol.* **2022**, *13*, 786271. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 7. Kerem, L.; Lawson, E. Die Auswirkungen von Oxytocin auf die Appetitregulation, die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel beim Menschen. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7737. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 8. Pescini, S.; Schaeb, F.S.; Gaugg, A.; Meinert, A.; Deschner, T.; Reichweite, F. Die Rolle von Oxytocin in der Beziehung zwischen Hund und Besitzer. *Tiere* **2019**, *9*, 792. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
 9. Johnson, E.A.; Portillo, A.; Bennett, N.E.; Gray, P.B. Untersuchung der Oxytocin-Reaktionen von Frauen auf Interaktionen mit ihren Hauskatzen. *PeerJ* **2021**, *9*, e12393. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 10. Zhang, G.; Cai, D. Zirkadiane Intervention der Entwicklung von Fettleibigkeit durch Fütterungsmanipulation im Ruhestadium oder Oxytocin-Behandlung. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2011**, *301*, E1004–E1012. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 11. Ozer, O.F.; Kacar, O.; Demirci, O.; Eren, Y.S.; Bilsel, A.S. Plasmakonzentrationen und Korrelationen von natriuretischen Peptiden und Ox-Ytocin während der Wehen und der frühen postpartalen Periode. *Acta Endocrinol.* **2017**, *13*, 65–71. [[Google Scholar](#)]
 12. Melis, M.R.; Argiolas, A. Oxytocin, Erektionsfähigkeit und Sexualverhalten: Neueste Entdeckungen und mögliche Fortschritte. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10376. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 13. Churchland, P.S.; Winkielman, P. Modulation des Sozialverhaltens mit Oxytocin: Wie funktioniert es? Was bedeutet das? *Horm. Behav.* **2012**, *61*, 392–399. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
 14. Ochedalski, T.; Subburaju, S.; Wynn, P.C.; Aguilera, G. Wechselwirkung zwischen Östrogen und Oxytocin auf die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. *J. Neuroendocrinol.* **2007**, *19*, 189–197. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 15. Gorbulew, W.; Buchner, H.; Akhundova, A.; Fahrenholz, F. Molekulare Klonierung und funktionelle Charakterisierung von V2 [8-Lysin]-Vasopressin- und Oxytocin-Rezeptoren aus einer Schweinenierenzelllinie. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **1993**, *215*, 1–7. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 16. Rozen, F.; Russo, C.; Banville, D.; Zingg, H. Struktur, Charakterisierung und Expression des Oxytocinrezeptor-Gens der Ratte. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 200–204. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
 17. Riley, P.R.; Flint, A.P.F.; Abayasekara, E.D.R.; Stewart, H.J. Struktur und Expression einer Oxytocinrezeptor-cDNA des Endometriums von Schafen. *J. Mol. Endocrinol.* **1995**, *15*, 195–202. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 18. Bathgate, R.; Rost, W.; Balvers, M.; Hartung, S.; Morley, S.; Ivell, R. Struktur und Expression des bovinen Oxytocinrezeptor-Gens. *DNA Cell Biol.* **1995**, *14*, 1037–1048. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
 19. Kubota, Y.; Kimura, T.; Hashimoto, K.; Tokugawa, Y.; Nobunaga, K.; Azuma, C.; Saji, F.; Murata, Y. Struktur und Expression des Oxytocinrezeptor-Gens der Maus. *Mol. Zelle. Endocrinol.* **1996**, *124*, 25–32. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]

20. Tribollet, E.; Dubois-Dauphin, M.; Dreifuss, J.J.; Barberis, C.; Jard, S. Oxytocin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1992**, *652*, 29–38. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
21. Cardoso, C.; Ellenbogen, M.A.; Serravalle, L.; Linnen, A.M. Stressinduzierte negative Stimmung moderiert den Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Ox-Ytocin und dem Vertrauen: Evidenz für die tend-and-befriend-Reaktion auf Stress? *Psychoneuroendokrinologie* **2013**, *38*, 2800–2804. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
22. Bakos, J.; Srancikova, A.; Havranek, T.; Bacova, Z. Molekulare Mechanismen des Oxytocin-Signalwegs an der synaptischen Verbindung. *Neuronaler Plast.* **2018**, *2018*, 4864107. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
23. Kimura, T.; Tanizawa, O.; Mori, K.; Brownstein, M.J.; Okayama, H. Struktur und Expression eines menschlichen Oxytocinrezeptors. *Nature* **1992**, *356*, 526–529. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
24. Sapphire-Bernstein, S.; Weg, B.M.; Kim, H.S.; Sherman, D.K.; Taylor, S.E. Das Oxytocin-Rezeptor-Gen (OXTR) hängt mit psychologischen Ressourcen zusammen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 15118–15122. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
25. Lollivier, V.; Marnet, P.-G.; Delpal, S.; Rainteau, D.; Achard, C.; Rabot, A.; Ollivier-Bousquet, M. Oxytocin stimuliert sekretorische Prozesse in säugenden Kaninchen-Brustepithelzellen. *J. Physiol.* **2005**, *570*, 125–140. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
26. Bharadwaj, V.N.; Meyerowitz, J.; Zou, B.; Klukinov, M.; Yan, N.; Sharma, K.; Clark, D.J.; Xie, X.; Yeomans, D.C. Einfluss von Magnesium auf die Funktion des Oxytocinrezeptors. *Pharmazie* **2022**, *14*, 1105. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
27. Gimpl, G.; Wiegand, V.; Burger, K.; Fahrenholz, F. Cholesterin und Steroidhormone: Modulatoren der Oxytocinrezeptorfunktion. *Prog. Brain Res.* **2002**, *139*, 43–55. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
28. Tost, H.; Kolochana, B.; Meyer-Lindenberg, A. Ein gemeinsames Allel im Oxytocin-Rezeptor-Gen (OXTR) beeinflusst das prosoziale Temperament und die hypothalamisch- limbische Struktur und Funktion des Menschen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 13936–13941. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
29. Womersley, J.S.; Hemmings, S.M.J.; Ziegler, C.; Guttridge, A.; Ahmed-Leitao, F.; Rosenstein, D.; Domschke, K.; Seedat, S. Emotionale Vernachlässigung in der Kindheit und Oxytocinrezeptorvarianten: Assoziation mit limbischen Hirnvolumina. *World J. Biol. Psychiatry* **2019**, *21*, 513–528. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
30. Burmester, V.; Nicholls, D.; Schnalle, A.; Stanojevic, B.; Crous-Bou, M. Überblick über Essstörungen und Oxytocinrezeptor-Polymorphismen. *J. Iss Unordnung.* **2021**, *9*, 85. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
31. Chen, F.S.; Kumsta, R.; von Dawans, B.; Monakhov, M.; Ebstein, R.P.; Heinrichs, M. Der Polymorphismus des Common Oxytocin-Rezeptor-Gens (OXTR) und die soziale Unterstützung interagieren, um Stress beim Menschen zu reduzieren. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 19937–19942. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
32. Tribollet, E.; Barberis, C. Vasopressin- und Oxytocin-Rezeptoren im Zentralnervensystem. *Krit. Rev. Neurobiol.* **1996**, *10*, 119–154. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
33. Bale, T.; Dorsa, D.; Johnston, C. Oxytocin-Rezeptor-mRNA-Expression im ventromedialen Hypothalamus während des Brunstzyklus. *J. Neurosci.* **1995**, *15*, 5058–5064. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
34. Insel, T.R.; Shapiro, E.L. Die Verteilung der Oxytocinrezeptoren spiegelt die soziale Organisation bei monogamen und polygamen Wühlmäusen wider. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5981–5985. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
35. Vell, R.; Bathgate, R.A.; Walther, N.; Kimura, T. Die molekularen Grundlagen der Genexpression von Oxytocin und Oxytocinrezeptoren in Fortpflanzungsgewebe. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, *449*, 297–306. [[Google Scholar](#)]

36. Kavaliers, M.; Matta, R.; Choleris, E. Kopieren der Partnerwahl, soziale Informationsverarbeitung und die Rolle von Oxytocin. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *72*, 232–242. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
37. Flint, A.P. Interferon, der Oxytocinrezeptor und die mütterliche Erkennung der Schwangerschaft bei Wiederkäuern und Nichtwiederkäuern: Ein vergleichender Ansatz. *Reprod. Fertil. Dev.* **1995**, *7*, 313–318. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
38. Takayanagi, Y.; Onaka, T. Die Rolle von Oxytocin bei Stressreaktionen, Allostase und Resilienz. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *23*, 150. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
39. Sippel, L.M.; Allington, C.E.; Pietrzak, R.H.; Harpaz-Rotem, I.; Mayes, L.C.; Olf, M. Oxytocin und stressbedingte Störungen: Neurobiologische Mechanismen und Behandlungsmöglichkeiten. *Chronischer Stress* **2017**, *1*, 2470547016687996. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
40. Qi, J.; Han, W.Y.; Yang, J.Y. Oxytocin reguliert Veränderungen des extrazellulären Glutamat- und GABA-Spiegels, die durch Metamphetamin im Mäusegehirn induziert werden. *Süchtig. Biol.* **2012**, *17*, 758–769. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
41. Bosch, O.; Sartori, S.B.; Singewald, N.; Neumann, I.D. Extrazelluläre Aminosäurespiegel im paraventriculären Kern und in der zentralen Amygdala bei Ratten mit hoher und niedriger Angst während der mütterlichen Aggression: Regulation durch Oxytocin. *Stress* **2007**, *10*, 261–270. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
42. Heinrichs, M.; Meinlschmidt, G.; Wippich, W.; Ehlert, U.; Hellhammer, D.H. Selektive amnesische Wirkungen von Oxytocin auf das menschliche Gedächtnis. *Physiol. Verhalten.* **2004**, *83*, 31–38. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
43. Peris, J.; Fadyen, K.; Smith, J.A. Oxytocin-Rezeptoren werden auf Dopamin- und Glutamat-Neuronen im ventralen tegmentalen Bereich der Maus exprimiert, die auf den Nucleus accumbens und andere mesolimbische Ziele projizieren. *J. Comp. Neurol.* **2017**, *525*, 1094–1108. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
44. Hökfelt, T. Neuropeptide im Blick: Die letzten zehn Jahre. *Neuron* **1991**, *7*, 867–879. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
45. Mairesse, J.; Gatta, E.; Reynaert, M.-L.; Marrocco, J.; Morley-Fletcher, S.; Soichot, M.; Deruyter, L.; Van Camp, G.; Bouwalerh, H.; Fagioli, F.; et al. Die Aktivierung präsynaptischer Oxytocinrezeptoren erhöht die Glutamatfreisetzung im ventralen Hippocampus von pränatal gestressten Ratten. *Psychoneuroendokrinologie* **2015**, *62*, 36–46. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
46. Heinrichs, M.; Baumgartner, T.; Kirschbaum, C.; Ehlert, U. Soziale Unterstützung und Oxytocin wirken zusammen, um Cortisol und subjektive Reaktionen auf psychosozialen Stress zu unterdrücken. *Biol. Psychiatry* **2003**, *54*, 1389–1398. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
47. Yoshida, M.; Takayanagi, Y.; Inoue, K.; Kimura, T.; Jung, L.J.; Onaka, T.; Nishimori, K. Beweise, dass Oxytocin anxiolytische Wirkungen über den Oxytocinrezeptor ausübt, der in serotonergen Neuronen bei Mäusen exprimiert wird. *J. Neurosci.* **2009**, *29*, 2259–2271. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
48. Schmidt, L.E.; Greenberg, J.S.; Seltzer, M.M. Soziale Unterstützung und Wohlbefinden in der Lebensmitte bei Müttern von Jugendlichen und Erwachsenen mit Autismus-Spektrum-Störungen. *J. Autismus Dev. Disord.* **2011**, *42*, 1818–1826. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
49. Ditzen, B.; Schaer, M.; Gabriel, B.; Bodenmann, G.; Ehlert, U.; Heinrichs, M. Intra nasales Oxytocin erhöht die positive Kommunikation und senkt den Cortisolspiegel bei Paarkonflikten. *Biol. Psychiatry* **2009**, *65*, 728–731. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
50. Mottolese, R.; Redouté, J.; Costes, N.; Le Bars, D.; Sirigu, A. Umschalten von Serotonin im Gehirn mit Oxytocin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 8637–8642. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
51. Jørgensen, H.; Riis, M.; Knigge, U.; Kjaer, A.; Warberg, J.; Kjaer, A. Serotoninrezeptoren, die an der Vasopressin- und Oxytocin-Sekretion beteiligt sind. *J. Neuroendokr.* **2003**, *15*, 242–249. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]

52. Marazziti, D.; Baroni, S.; Giannaccini, G.; Betti, L.; Massimetti, G.; Carmassi, C.; Catena-Dell'Osso, M. Ein Zusammenhang zwischen Oxytocin und Serotonin beim Menschen: Unterstützende Beweise durch periphere Marker. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2012**, *22*, 578–583. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
53. Uvnäs-Moberg, K.; Björkstrand, E.; Hillegaard, V.; Ahlenius, S. Oxytocin als möglicher Mediator von SSRI-induzierten antidepressiven Wirkungen. *Psychopharmakologie* **1999**, *142*, 95–101. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
54. Javed, A.; Kamradt, M.C.; Van de Kar, L.D.; Gray, T.S. D-Fenfluramin induziert die Serotoninvermittelte Fos-Expression in Cortico-Tropin-Releasing-Faktor- und Oxytocin-Neuronen des Hypothalamus und die Serotonin-unabhängige Fos-Expression in Enkephalin- und Neurotensin-Neuronen der Amygdala. *Neurowissenschaften* **1999**, *90*, 851–858. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
55. Uvnäs-Moberg, K.; Hillegaard, V.; Alster, P.; Ahlenius, S. Wirkungen von 5-HT-Agonisten, selektiv für verschiedene Rezeptorsubtypen, auf die Oxytocin-, CCK-, Gastrin- und Somatostatin-Plasmaspiegel bei der Ratte. *Neuropharmakologie* **1996**, *35*, 1635–1640. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
56. Moos, F.; Richard, P. Serotonerge Kontrolle der Oxytocin-Freisetzung während des Säugens bei der Ratte: Gegensätzliche Wirkungen bei bewussten und anästhesierten Ratten. *Neuroendokrinologie* **1983**, *36*, 300–306. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
57. Bagdy, G.; Kalogeras, K.T. Die Stimulation von 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2/5-HT1C}-Rezeptoren induziert die Oxytocin-Freisetzung bei männlichen Ratten. *Gehirn Res.* **1993**, *611*, 330–332. [[Google Scholar](#)]
58. Dolen, G.; Darvishzadeh, A.; Huang, K.W.; Malenka, R.C. Soziale Belohnung erfordert eine koordinierte Aktivität von Nucleus accumbens, Oxytocin und Serotonin. *Nature* **2013**, *501*, 179–184. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
59. Lefèvre, A.; Mottolese, R.; Redouté, J.; Costes, N.; Le Bars, D.; Geoffroy, M.-M.; Leboyer, M.; Sirigu, A. Oxytocin ist nicht in der Lage, die serotonerge Neurotransmission im autistischen Gehirn zu rekrutieren. *Cereb. Cortex* **2017**, *28*, 4169–4178. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
60. Madden, A.M.; Zup, S.L. Die Auswirkungen der Entwicklungshyperserotonämie auf das jugendliche Spielverhalten, die Oxytocin- und Serotonin-Rezeptor-Expression im Hypothalamus sind alters- und geschlechtsabhängig. *Physiol. Verhalten.* **2014**, *128*, 260–269. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
61. Edwards, K.A.; Madden, A.M.; Zup, S.L. Serotoninrezeptor-Regulation als möglicher Mechanismus für eine sexuell dimorphe Oxytocin-Dysregulation in einem Modell von Autismus. *Gehirn Res.* **2018**, *1701*, 85–92. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
62. Gupta, V.K.; Du, Y.; Gupta, V.B.; Klistorner, A.; Graham, S.L. TrkB-Rezeptor-Signalgebung: Implikationen bei neurodegenerativen, psychiatrischen und proliferativen Erkrankungen. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 10122–10142. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
63. Suliman, S.; Hemmings, S.M.; Seedat, S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Proteinspiegel bei Angststörungen: System-tematische Überprüfung und Meta-Regressionsanalyse. *Vorder-. Integr. Neurosci.* **2013**, *7*, 55. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
64. Miuli, A.; D'Andrea, G.; Pettorruso, M.; Mancusi, G.; Mosca, A.; Di Carlo, F.; Martinotti, G.; di Giannantonio, M. Von einem Zyklus zu einer Periode: Die potenzielle Rolle von BDNF als Plastizitäts- und phasenspezifischer Biomarker bei Kokainkonsumstörungen. *Curr. Neuropharmakol.* **2022**, *20*, 1. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
65. Edinoff, A.N.; Thompson, E.; Merriman, C.E.; Alvarez, M.R.; Alpaugh, E.S.; Cornett, E.M.; Murnane, K.S.; Kozinn, R.L.; Shah-Bruce, M.; Kaye, A.M.; et al. Oxytocin, eine neuartige Behandlung für Methamphetaminkonsumstörungen. *Neurol. Int.* **2022**, *14*, 186–198. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
66. Martinotti, G.; Sepede, G.; Brunetti, M.; Ricci, V.; Gambi, F.; Chillemi, E.; Vellante, F.; Signorelli, M.; Pettorruso, M.; De Risio, L.; et al. BDNF-Konzentration und Impulsivität bei

- posttraumatischer Belastungsstörung. *Psychiatrie Res.* **2015**, *229*, 814–818. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
67. Zhang, T.-Y.; Shahrokh, D.; Hellstrom, I.C.; Wen, X.; Diorio, J.; Breuillaud, L.; Caldji, C.; Meaney, M.J. Der vom Gehirn abgeleitete neurotrophe Faktor im Nucleus accumbens vermittelt individuelle Unterschiede in den Verhaltensreaktionen auf eine natürliche, soziale Belohnung. *Mol. Neurobiol.* **2019**, *57*, 290–301. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
68. Maynard, K.R.; Hobbs, J.W.; Phan, B.N.; Gupta, A.; Rajpurohit, S.; Williams, C.; Rajpurohit, A.; Shin, J.H.; Jaffe, A.E.; Martinowich, K. Der BDNF-TrkB-Signalweg in Oxytocin-Neuronen trägt zum mütterlichen Verhalten bei. *eLife* **2018**, *7*, e33676. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
69. Opar, A. Search for potential autism treatments turns to ‘trust hormone’. *Nat. Med.* **2008**, *14*, 353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Young, L. Being human: Love: Neuroscience reveals all. *Nature* **2009**, *457*, 148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Gordon, I.; Wyk, B.C.V.; Bennett, R.H.; Cordeaux, C.; Lucas, M.V.; Eilbott, J.A.; Zagoory-Sharon, O.; Leckman, J.F.; Feldman, R.; Pelphrey, K.A. Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 20953–20958. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
72. Gordon, I.; Jack, A.; Pretzsch, C.; Wyk, B.V.; Leckman, J.F.; Feldman, R.; Pelphrey, K.A. Intranasal Oxytocin Enhances Connectivity in the Neural Circuitry Supporting Social Motivation and Social Perception in Children with Autism. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 35054. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
73. Kovács, K.L.; Sarnyai, Z.; Szabó, G. Oxytocin and Addiction: A Review. *Psychoneuroendocrinology* **1998**, *23*, 945–962. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Anagnostou, E.; Soorya, L.; Chaplin, W.; Bartz, A.J.; Halpern, D.; Wassermann, S.; Wang, A.T.; Pepa, L.; Tanel, N.; Kuschki, A.; et al. Intranasales Oxytocin versus Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen mit Autismus-Spektrum-Störungen: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Autismus* **2012**, *3*, 16. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
75. Hung, L.W.; Neuner, S.; Polepalli, J.S.; Beier, K.T.; Wright, M.; Walsh, J.J.; Lewis, E.M.; Luo, L.; Deisseroth, K.; Dölen, G.; et al. Gating der sozialen Belohnung durch Oxytocin im ventralen tegmentalen Bereich. *Wissenschaft* 2017, *357*, 1406–1411. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
76. Melis, M.R.; Melis, T.; Cocco, C.; Succu, S.; Sanna, F.; Pillolla, G.; Boi, A.; Ferri, G.-L.; Argiolas, A. Oxytocin, das in den ventralen tegmentalen Bereich injiziert wird, induziert eine Erektion des Penis und erhöht das extrazelluläre Dopamin im Nucleus accumbens und im paraventriculären Kern des Hypothalamus männlicher Ratten. *Eur. J. Neurosci.* **2007**, *26*, 1026–1035. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
77. Preti, A.; Melis, M.; Siddi, S.; Vellante, M.; Doneddu, G.; Fadda, R. Oxytocin und Autismus: Eine systematische Überprüfung randomisierter kontrollierter Studien. *J. Kind Adolesc. Psychopharmakol.* **2014**, *24*, 54–68. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
78. Zhou, M.S.; Nasir, M.; Farhat, L.C.; Kook, M.; Artukoglu, B.B.; Bloch, M.H. Meta-Analyse: Pharmakologische Behandlung von eingeschränkten und repetitiven Verhaltensweisen bei Autismus-Spektrum-Störungen. *J. Am. Akad. Kind Adolesc. Psychiatrie* **2021**, *60*, 35–45. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
79. Johannes, S.; Jaeggi, A.V. Der Oxytocinspiegel ist bei autistischen Kindern tendenziell niedriger: Eine Meta-Analyse von 31 Studien. *Autismus* **2021**, *25*, 2152–2161. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
80. Rubin, L.H.; Carter, C.S.; Drogos, L.; Pournajafi-Nazarloo, H.; Sweeney, J.A.; Maki, P.M. Peripheres Oxytocin ist mit einer reduzierten Symptomschwere bei Schizophrenie verbunden. *Schizophr. Res.* **2010**, *124*, 13–21. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
81. Rubin, L.H.; Carter, C.S.; Bishop, J.R. Reduzierte Vasopressinspiegel und reduzierte Verhaltensmodulation von Oxytocin bei psychotischen Störungen. *Schizophr. Stier.* **2014**, *40*, 1374–1384. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]

82. Sasayama, D.; Hattori, K.; Teraishi, T.; Hori, H.; Ota, M.; Yoshida, S.; Arima, K.; Higuchi, T.; Amano, N.; Kunugi, H. Negative Korrelation zwischen Oxytocin-Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit und negativen Symptomen von männlichen Patienten mit Schizophrenie. *Schizophr. Res.* **2012**, *139*, 201–206. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
83. Strauss, G.P.; Keller, W.R.; Koenig, J.; Gold, J.M.; Ossenfort, K.L.; Buchanan, R.W. Der Oxytocinspiegel im Plasma sagt die olfaktorische Identifizierung und negative Symptome bei Personen mit Schizophrenie voraus. *Schizophr. Res.* **2015**, *162*, 57–61. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
84. Kéri, S.; Kuss, I.; Kelemen, O. Geheimnisse teilen: Oxytocin und Vertrauen bei Schizophrenie. *Soc. Neurosci.* **2009**, *4*, 287–293. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
85. Braun, E.C.; Tas, C.; Kuzu, D. Soziales Annäherungs- und Vermeidungsverhalten bei negativen Emotionen wird durch endogenes Oxytocin und Paranoia bei Schizophrenie moduliert. *Psychiatrie Res.* **2014**, *219*, 436–442. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
86. Strauss, G.P.; Keller, W.R.; Koenig, J.I. Endogene Oxytocinspiegel sind mit der Wahrnehmung von Emotionen in dynamischen Körperausdrücken bei Schizophrenie assoziiert. *Schizophr. Res.* **2015**, *162*, 52–56. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
87. Strauss, G.P.; Keller, W.R.; Koenig, J.I. Der Oxytocinspiegel im Plasma sagt die Erkennung sozialer Signale bei Personen mit Schizophrenie voraus. *Schizophr. Res.* **2015**, *162*, 47–51. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
88. Frost, K.; Keller, W.; Buchanan, R. C-14Plasma-Oxytocinspiegel sind mit einer Beeinträchtigung der sozialen Kognition und Neurokognition bei Schizophrenie verbunden. *Arch. Klin. Neuropsychol.* **2014**, *29*, 577–578. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
89. Goh, K.; Chen, C.-H.; Lane, H.-Y. Oxytocin bei Schizophrenie: Pathophysiologie und Implikationen für die zukünftige Behandlung. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2146. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
90. Jawad, M.Y.; Ahmad, B.; Hashmi, A.M. Rolle von Oxytocin in der Pathogenese und Modulation von Borderline-Persönlichkeitsstörungen: Ein Überblick. *Cureus* **2021**, *13*, e13190. [[Google Scholar](#)]
91. Bertsch, K.; Herpertz, S.C. Oxytocin und Borderline-Persönlichkeitsstörung. *Curr. Nach oben. Behav. Neurosci.* **2018**, *35*, 499–514. [[Google Scholar](#)]
92. Gedeon, T.; Parry, J.; Völlm, B. Die Rolle von Oxytocin bei antisozialen Persönlichkeitsstörungen: Eine systematische Literaturübersicht. *Vorder- Psychiatrie* **2019**, *10*, 76. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
93. Cochran, D.M.; Fallon, D.; Hügel, M.; Frazier, J.A. Die Rolle von Oxytocin bei psychiatrischen Störungen: Ein Überblick über biologische und therapeutische Forschungsergebnisse. *Harv. Rev. Psychiatry* **2013**, *21*, 219–247. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
94. Jobst, A.; Krause, D.; Maiwald, C.; Härtl, K.; Myint, A.-M.; Kästner, R.; Obermeier, M.; Padberg, F.; Brücklmeier, B.; Weidinger, E.; et al. Oxytocin-Verlauf während der Schwangerschaft und nach der Geburt und die Assoziation mit postpartalen depressiven Symptomen. *Arch. Women's ment. Gesundheit* **2016**, *19*, 571–579. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
95. Skrundz, M.; Bolten, M.; Nast, I.; Höllenhammer, D.H.; Meinschmidt, G. Die Oxytocinkonzentration im Plasma während der Schwangerschaft ist mit der Entwicklung einer postpartalen Depression assoziiert. *Neuropsychopharmakologie* **2011**, *36*, 1886–1893. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
96. Cardillac, C.; Rua, C.; Simon, E.G.; El-Hage, W. Oxytocin und postpartale Depression. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* **2016**, *45*, 786–795. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
97. Hamdan, A.; Tamim, H. Der Zusammenhang zwischen postpartaler Depression und Stillen. *Int. J. Psychiatrie Med.* **2012**, *43*, 243–259. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
98. Cox, E.; Stuebe, A.; Pearson, B.; Grewen, K.; Rubinow, D.; Meltzer-Brody, S. Oxytocin- und HPA-Stressachsen-Reaktivität bei Frauen nach der Geburt. *Psychoneuroendokrinologie* **2015**, *55*, 164–172. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]

99. Linkowski, P.; Geenen, V.; Kerkhofs, M.; Mendlewicz, J.; Legros, J.J. Neurophysine der Zerebrospinalflüssigkeit bei affektiven Erkrankungen und bei Schizophrenie. *Eur. Arch. Psychiatrie Neurol. Sci.* **1984**, *234*, 162–165. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
100. Pitts, A.F.; Samuelson, S.D.; Meller, W.H.; Bissette, G.; Nemeroff, C.B.; Kathol, R.G. Corticotropin-Releasing-Hormon-, Vasopressin- und Oxytocin-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit bei behandelten Patienten mit schwerer Depression und Kontrollen. *Biol. Psychiatrie* **1995**, *38*, 330–335. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
101. Van Londen, L.; Goekoop, J.G.; van Kempen, G.M. Erhöhte Plasmaspiegel von Arginin-Vasopressin bei Patienten mit schwerer Depression. *Neuropsychopharmakologie* **1997**, *17*, 284–292. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
102. Frasch, A.; Zetsche, T.; Steiger, A.; Jirikowski, G.F. Senkung des Oxytocinspiegels im Plasma bei Patienten, die an einer schweren Depression leiden. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1995**, *395*, 257–258. [[Google Scholar](#)]
103. Glocke, C.J.; Nicholson, H.; Mulder, R.T.; Luty, S.E.; Joyce, P.R. Plasma-Oxytocin-Spiegel bei Depressionen und ihre Korrelation mit der Temperament-Dimension der Belohnungsabhängigkeit. *J. Psychopharmakol.* **2006**, *20*, 656–660. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
104. Parker, K.J.; Kenna, H.A.; Zeitzer, J.M.; Keller, J.; Blasey, C.M.; Amico, J.A.; Schatzberg, A.F. Vorläufige Beweise dafür, dass der Oxytocinspiegel im Plasma bei einer schweren Depression erhöht ist. *Psychiatrie Res.* **2010**, *178*, 359–362. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
105. Ozsoy, S.; Esel, E.; Kula, M. Serum-Oxytocinspiegel bei Patienten mit Depressionen und die Auswirkungen der geschlechtsspezifischen und antidepressiven Behandlung. *Psychiatrie Res.* **2009**, *169*, 249–252. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
106. Kelley, A.E.; Berridge, K. Die Neurowissenschaft der natürlichen Belohnungen: Bedeutung für süchtig machende Drogen. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 3306–3311. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
107. Ciobica, A.; Balmus, I.M.; Padurariu, M. Ist Oxytocin relevant für die affektiven Störungen? *Acta Endocrinol.* **2016**, *12*, 65–71. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
108. Matsuzaki, M.; Matsushita, H.; Tomizawa, K.; Matsui, H. Oxytocin: Ein therapeutisches Ziel für psychische Störungen. *J. Physiol. Sci.* **2012**, *62*, 441–444. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
109. Chaviaras, S.; Mak, P.; Ralph, D.; Krishnan, L.; Broadbear, J.H. Bewertung der antidepressiven Wirkungen von Carbetocin, einem Oxytocin-Agonisten, unter Verwendung einer Modifikation des erzwungenen Schwimmtests. *Psychopharmakologie* **2010**, *210*, 35–43. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
110. Uvnäs-Moberg, K.; Ahlenius, S.; Hillegaard, V.; Alster, P. Hohe Dosen von Oxytocin verursachen eine Sedierung und niedrige Dosen verursachen eine anxiolytische Wirkung bei männlichen Ratten. *Pharm. Biochem. Behav.* **1994**, *49*, 101–106. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
111. Perello, M.; Raingo, J. Leptin aktiviert Oxytocin-Neuronen des paraventriculären Nucleus des Hypothalamus sowohl bei Kontroll- als auch bei diätinduzierten adipösen Nagetieren. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e59625. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
112. Olson, B.R.; Drutarosky, M.D.; Stricker, E.M.; Verbalis, J.G. Oxytocin-Rezeptor-Antagonismus im Gehirn stumpft die Wirkung von magersüchtigen Behandlungen bei Ratten ab: Beweise für eine zentrale Oxytocin-Hemmung der Nahrungsaufnahme. *Endokrinologie* **1991**, *129*, 785–791. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)]
113. Lawson, E.A.; Holsen, L.M.; Santin, M. Die postprandiale Oxytocin-Sekretion ist mit der Schwere von Angstzuständen und depressiven Symptomen bei Anorexia nervosa verbunden. *J. Clin. Psychiatrie.* **2013**, *74*, 14838. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[PubMed](#)] [[Grüne Version](#)]
114. Kim, Y.-R.; Kim, J.-H.; Kim, C.-H.; Shin, J.G.; Treasure, J. Assoziation zwischen dem Oxytocin-Rezeptor-Gen-Polymorphismus (rs53576) und Bulimia nervosa. *Eur. Essen. Disord.* **2015**, *23*, 171–178. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]

115. Acevedo, S.F.; Valencia, C.; Lutter, M.; McAdams, C.J. Schweregrad der Symptome einer Essstörung im Zusammenhang mit Oxytocinrezeptor-Polymorphismen bei Anorexia nervosa. *Psychiatrie Res.* **2015**, *228*, 641–648. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
116. Thakurta, R.G.; Singh, O.P.; Bhattacharya, A.; Mallick, A.K.; Ray, P.; Sen, S.; Das, R. Natur sexueller Dysfunktionen bei schweren depressiven Störungen und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität. *Indisch J. Psychol. Med.* **2012**, *34*, 365–370. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
117. Gil, M.; Bhatt, R.; Picotte, K.B.; Hull, E.M. Sexuelle Erfahrung erhöht die Genexpression und das Protein des Oxytocinrezeptors im medialen präoptischen Bereich der männlichen Ratte. *Psychoneuroendokrinologie* **2013**, *38*, 1688–1697. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
118. Teng, R.-B.; Zhang, X.-H. Oxytocin und männliche Sexualfunktion. *Zhonghua Nan Ke Xue* **2011**, *17*, 558–561. [[Google Scholar](#)]
119. Holzmann, C.L.; Breen, K.; Noyes, R.; Moos, C.; Fagerholm, R.; Yagla, S.J.; Sommer, R. Der Zusammenhang zwischen Reizdarmsyndrom und psychiatrischen Erkrankungen: Eine Familienstudie. *J. Psychosom. Res.* **1998**, *39*, 45–54. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
120. Lee, C.; Doo, E.; Choi, J.M. Forschungsgruppe für Gehirn-Darm-Achse der Koreanischen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. Das erhöhte Maß an Depressionen und Angstzuständen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen: Systematische Überprüfung und Metaanalyse. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **2017**, *23*, 349–362. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)] [[Grüne Version](#)]
121. Hashmonai, M.; Torem, S.; Argov, S.; Barzilai, A.; Schramek, A. Verlängerte Magenatonie nach Vagotomie, die mit Oxytocin behandelt wird. *Br. J. Surg.* **1979**, *66*, 550–551. [[Google Scholar](#)] [[Querverweis](#)]
122. Welch, M.G.; Margolis, K.G.; Li, Z.; Gershon, M.D. Oxytocin reguliert die gastrointestinale Motilität, Entzündungen, makromolekulare Permeabilität und Schleimhafterhaltung bei Mäusen. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Leber Physiol.* **2014**, *307*, G848–G862.